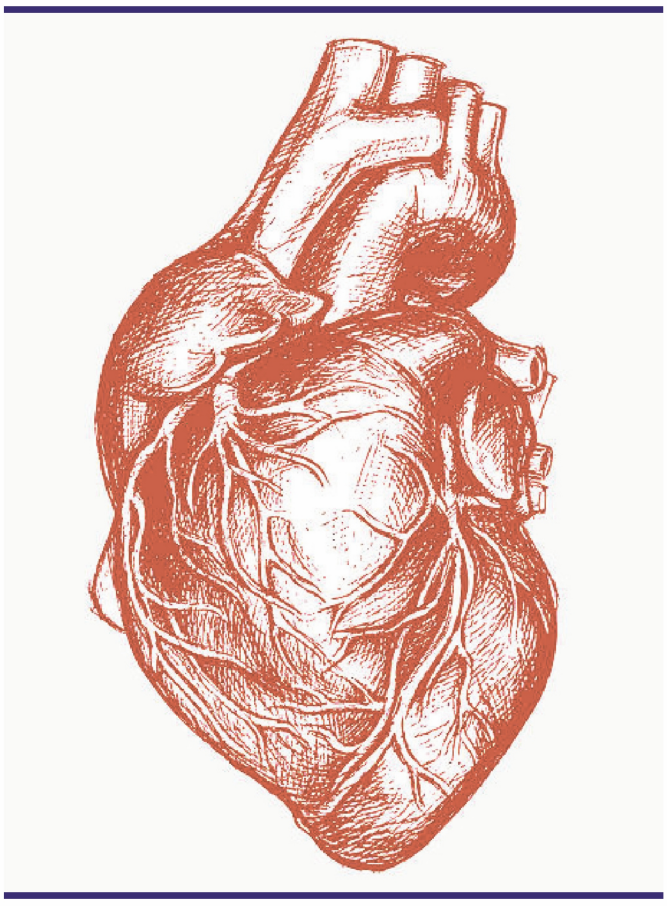
ISSN 2306-1278 (Print)
ISSN 2587-9537 (Online)
DOI 10.17802/2306-1278

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

Том XIV • 2/2025

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

Научно-практический рецензируемый журнал
2/2025

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: шесть раз 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
2/2025

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

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ		EXPERT OPINION
О.Л. Барбараш, О.Е. Абросова, А.В. Алексеенко, О.П. Благовещенская, О.В. Груздева,В.В. Кашталап, Т.Б. Печерина, Д.П. Цыганкова Резолюция экспертного совета: «О перспективах решения проблемы ожирения и необходимости развития персонализированной диетологической помощи в Кемеровской области»	6	**O.L. Barbarash, O.E. Abrosova, A.V. Alekseenko, O.P. Blagoveshchenskaya, O.V. Gruzdeva, V.V. Kashtalap, T.B. Pecherina, D.P.Tsygankova** Resolution of the Expert Council: “On the prospects of solving the issue of obesity and the need to develop personalized dietary care in the Kemerovo region”
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		**ORIGINAL STUDIES**
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
О.А. Кузьмина, О.Ю. Трушина, А.А. Лепехова, В.В. Фомин Терапия сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазом	11	**O.A. Kuzmina, O.Iu. Trushina, A.A. Lepekhova, V.V. Fomin** Treatment of cardiovascular diseases in patients with psoriasis
Ю.О. Останина, Д.А. Яхонтов, Д.С. Шило Взаимосвязь длины теломер и факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий	21	**Yu.O. Ostanina, D.A. Yakhontov, D.S. Shilo** Telomere length and cardiovascular risk factors relationship in coronary artery disease with borderline coronary artery stenosis patients
А.С. Синяева, Е.В. Филиппов Ассоциации факторов риска с исходами у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий	32	**A.S. Sinyaeva, E.V. Filippov** Associations of risk factors and outcomes in patients with newly diagnosed atrial fibrillation
З.Г. Татаринцева, Е.Д. Космачева Эхокардиографические предикторы послеоперационной фибрилляции предсердий	41	**Z.G. Tatarintseva, E.D. Kosmacheva** Echocardiographic predictors of postoperative atrial fibrillation
В.В. Кашталап Послеоперационная фибрилляция предсердий. Все ли проблемы решены? Комментарий научного редактора журнала	49	**V.V. Kashtalap** Postoperative atrial fibrillation. Have all the problems been solved? Editor's comment
КАРДИОЛОГИЯ / ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ CARDIOLOGY / GERONTOLOGY AND GERIATRICS		
О.А. Осипова, А.В. Сердюкова, Б.Ю. Гололобов, Э.В. Фесенко, А.В. Барыкина, А.С. Пономарев, А.У. Гехаев, О.А. Трубникова, И.Н. Кухарева, Е.А. Воронина Факторы риска ухудшения когнитивных функций после каротидной эндартерэктомии	51	**O.A. Osipova, A.V. Serdyukova, B.Yu. Gololobov, E.V. Fesenko, A.V. Barykina, A.S. Ponomarev, A.U. Gehaev, O.A. Trubnikova, I.N. Kukhareva, E.A. Voronina** Risk factors for cognitive impairment after carotid endarterectomy
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
Н.К. Согоян, Р.С. Тарасов, Р.В. Султанов, Ф.Р. Ализада, А.С. Криковцов Результаты бедренно-подколенного шунтирования эпоксиобработанными линейными ксенопротезами и стентирования при атеросклеротической болезни нижних конечностей	63	**N.K. Sogoyan, R.S. Tarasov, R.V. Sultanov, F.R. Alizada, A.S. Krikovtsov** Results of femoropopliteal bypass grafting with epoxy-treated linear xenoprostheses and stenting in atherosclerotic disease of the lower extremities
А.А. Садовский, Р.С. Тарасов, Р.В. Султанов, В.И. Лотц, А.С. Криковцов Анализ госпитальных осложнений использования ксенобиопротеза «КемАнгиопротез» в сравнении с синтетическими протезами для формирования постоянного сосудистого доступа у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе	78	**A.A. Sadovsky, R.S. Tarasov, R.V. Sultanov, V.I. Lotc, A.S. Krikovtsov** Analysis of hospital complications of using xenobioprosthesis KemAngioprosthesis in comparison with synthetic prostheses for the formation of permanent vascular access in patients undergoing chronic hemodialysis
А.А. Садовский, Р.С. Тарасов, Р.В. Султанов Отдаленные результаты применения ксенобиопротеза «КемАнгиопротез» в сравнении с синтетическим протезом из ePTFE Venaflo II у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе	90	**A.A. Sadovsky, R.S. Tarasov, R.V. Sultanov** Long-term results of using the KemAngioprotez vascular xenograft in comparison with the Venaflo II ePTFE vascular graft in patients undergoing chronic hemodialysis
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / PUBLIC HEALTH		
С.А. Макаров, А.Н. Попсуйко, И.Л. Строкольская, А.С. Агиенко, Г.В. Артамонова Анализ территориальных особенностей уровня смертности от болезней системы кровообращения внутри субъекта РФ в 2015–2023 гг. (на примере Кемеровской области – Кузбасса)	99	**S.A. Makarov, A.N. Popsuiko, I.L. Strokolskaya, A.S. Ageenko, G.V. Artamonova** Analysis of territorial features of mortality rates from cardiovascular diseases within the subject of the Russian Federation in 2015-2023 (using the example of the Kemerovo region-Kuzbass)
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
Л.А. Богданов, Е.А. Кондратьев, В.А. Кошелев, Р.А. Мухамадияров, А.Ю. Каноныкина, А.И. Лазебная, А.Е. Тюрина, А.Г. Кутихин Сравнение экспрессии модифицированных форм эндотелиальной синтазы монооксида азота у гипер- и нормотензивных крыс	110	**L.A. Bogdanov, E.A. Kondratiev, V.A. Koshelev, R.A. Mukhamadiyarov, A.Yu. Kanonykina, A.I. Lazebnaya, A.E. Tyurina, A.G. Kutikhin** Comparison of modified endothelial nitric oxide synthase forms in hypertensive and normotensive rats
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		**REVIEW**
КАРДИОЛОГИЯ / АРИТМОЛОГИЯ CARDIOLOGY / ARRHYTHMOLOGY		
В.П. Кузьмин, И.А. Золотовская, С.П. Кривова, Р.К. Хайретдинов, В.А. Родионова, О.А. Рубаненко, И.Л. Давыдкин Удлинение интервала QTc: роль полипрагмазии, лекарственное взаимодействие и рекомендации для клинической практики	127	**V.P. Kuzmin, I.A. Zolotovskaya, S.P. Krivova, R.K. Khayretdinov, V.A. Rodionova, O.A. Rubanenko, I.L. Davydkin** QTc interval prolongation: role of polypharmacy, drug interaction and considerations for clinical practice
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ		**CASE STUDY**
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ / INTERNAL MEDICINE		
Н.А. Сухова, Л.О. Трусова, Д.А. Чернов К вопросу о диагностике и лечении системного амилоидоза	136	**N.A. Sukhova, L.O. Trusova, D.A. Chernov** On the issue of diagnosis and treatment of systemic amyloidosis

ОНЛАЙН		ONLINE
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		**ORIGINAL STUDIES**
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
О.С. Ахмед, А.А. Абу Тахун, А.А. Али, М.Н. Хаттаб, Х.А. Ел-Хадидий Влияние электромагнитной терапии на боль и гемодинамику при заболеваниях периферических артерий	**146**	**O.S. Ahmed, A.A. Abou Tahoun, A.A. Ali, M.N. Khattab, H.A. El-Hadidy** The impact of electromagnetic therapy on pain and hemodynamics in peripheral arterial disease
КАРДИОЛОГИЯ / ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ **CARDIOLOGY / GERONTOLOGY AND GERIATRICS**		
Ю.Ф. Шевченко, С.Г. Горелик, А.Н. Ильницкий, Е.Д. Баздырев, О.Н. Курганская, К.Н. Леликова, К.Г. Маслов, Е.П. Ничик, Е.А. Воронина Связь динапении с артериальной гипертензией у пациентов женского пола	**155**	**Yu.F. Shevchenko, S.G. Gorelik, A.N. Ilnitski, E.D. Bazdyer, O.N. Kurganskaya, K.N. Lelikova, K.G. Maslov, E.P. Nichik, E.A. Voronina** The relationship between dynapenia and arterial hypertension in female patients
А.Н. Сумин, К.Е. Кривошапова Артериальная жесткость, дина- и саркопения: спорные и нерешенные вопросы. Комментарий научного редактора журнала	**166**	**A.N. Sumin, K.E. Krivoshapova** Arterial stiffness, dynapenia and sarcopenia: controversial and unresolved issues. Editor's comment
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ / INTERNAL MEDICINE		
А.В. Сваровская, П.А. Астанин, А.Д. Вендэ Оценка прогностической значимости лабораторных параметров как факторов риска летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)	**168**	**A.V. Svarovskaya, P.A. Astanin, A.D. Vende** Assessment of the prognostic significance of laboratory parameters as factors of lethal outcome in patients with a new coronavirus infection
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
Р.Н. Комаров, М.И. Ткачёв, А.О. Шумахова, А.О. Устина, А.Р. Байчорова, А.С. Искакова, Г.А. Варламов, И.Д. Гайлаев Роботические технологии в хирургии коронарных артерий: первый опыт	**178**	**R.N. Komarov, M.I. Tkachev, A.O. Shumakhova, A.O. Ustina, A.R. Baichorova, A.S. Iskakova, G.A. Varlamov, I.D. Gailaev** Application of robotic technologies in coronary surgery: experience of one centre
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
Д.К. Шишкова, Д.Ю. Седых, О.Н. Хрячкова, О.В. Груздева, А.Г. Кутихин, В.В. Кашталап Влияние комбинированной липиднижающей терапии на параметры липидного и минерального гомеостаза у пациентов с дислипидемией, острым коронарным синдромом и стабильной ишемической болезнью сердца	**186**	**D.K. Shishkova, D.Yu. Sedykh, O.N. Hryachkova, O.V. Gruzdeva, A.G. Kutikhin, V.V. Kashtalap** The impact of combination lipid-lowering therapy on parameters of lipid and mineral profile in patients with dyslipidemia, acute coronary syndrome, and chronic coronary syndrome
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		**REVIEW**
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
Н.Н. Тютелева, А.И. Олесин, И.В. Константинова Фибрилляция предсердий: оценка риска развития и принципы первичной профилактики	**200**	**N.N. Tuteleva, A.I. Olesin, I.V. Kostantinova** Atrial fibrillation: risk assessment and principles of primary prevention
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ		**CASE STUDY**
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
С.В. Чернявский, Р.Н. Комаров, А.Н. Дзюндзя, Б.М. Тлисов, М.И. Щеглов, Г.О. Исаев, О.О. Огнев, Г.А. Ульянов, А.А. Лопаткина, С.С. Казакова Тромбэктомия из правой легочной артерии при массивной тромбоэмболии легочной артерии в раннем периоде после коронарного шунтирования из мини-доступа: клинический случай	**211**	**S.V. Chernyavskiy, R.N. Komarov, A.N. Dzyundzya, B.M. Tlisov, M.I. Tcheglov, G.O. Isaev, O.O. Ognev, G.A. Ulyanov, A.A. Lopatkina, S.S. Kazakova** Thrombectomy of the right pulmonary artery after massive PE in the early postoperative period in a patient with MICSCABG: a case report

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Второй номер журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» посвящен актуальным темам кардиологии и геронтологии. Открывает номер мнение кузбасских специалистов – кардиологов, эндокринологов и организаторов здравоохранения – о перспективах региональной программы борьбы с ожирением как основным коморбидным заболеванием, увеличивающим риск развития сахарного диабета и смерти от болезней системы кровообращения. Ведущие специалисты Кузбасса поделились взглядом на перспективы использования современной лекарственной терапии для улучшения прогноза пациентов с ожирением и болезнями системы кровообращения.

Авторы из Сеченовского университета (О.А. Кузьмина и коллеги) осветили особенности ведения пациентов с псориазом и болезнями системы кровообращения, акцентировав внимание на том, что это системное заболевание повышает проатерогенный статус больного. Это необходимо учитывать при оценке эффективности липиднижающей и антитромботической терапии.

Актуальной проблематике ведения пациентов с фибрилляцией предсердий посвящена публикация коллег из Рязанского государственного медицинского университета (А.С. Синяева, Е.В. Филиппов). Следует отметить, что в новых рекомендациях Европейского кардиологического общества (2024 г.) наибольшее внимание уделяется эффективному контролю факторов коморбидности у пациентов с фибрилляцией предсердий с целью профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в этой группе больных высокого риска.

Еще одна оригинальная статья коллег из Краснодара (З.Г. Татаринцева, Е.Д. Космачева) посвящена актуальной проблеме современной кардиологии – прогнозированию риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий, требующей эффективной антитромботической профилактики. В рубрике «комментарий редактора» научный редактор В.В. Кашталап представил актуальные данные клинических рекомендаций относительно значимости послеоперационной фибрилляции предсердий для практикующих врачей.

Исследование авторского коллектива из Новосибирского государственного медицинского университета под руководством Д.А. Яхонтова посвящено возможности использования характеристик теломер в оценке кумулятивного кардиоваскулярного риска и тяжести коморбидного фона.

Вопросы геронтологии освещены в статьях авторов из научных, лечебных и образовательных учреждений разных регионов России (О.А. Осипова и коллеги, Ю.Ф. Шевченко и коллеги). В работах проиллюстрирован весь спектр проблем, решаемых специалистами по возрастной медицине и кардиологии старческого возраста. Проблема ведения пожилого пациента с выраженной коморбидностью представляет для научной редакции нашего журнала важную задачу, актуальную для практикующих врачей.

Наконец, кардиохирургический блок статей настоящего номера посвящен представлению госпитальных и отдаленных результатов хирургического лечения коморбидных пациентов с использованием сосудистых биологических протезов «КемАнгиопротез», разработанных специалистами уникальной биотехнологической компании из Кузбасса – АО «НеоКор». Представленные в статьях оригинальные исследования выполнены научными сотрудниками и хирургами из Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний и Кузбасской областной клинической больницы имени С.В. Беляева.

Уверены, тематическая направленность второго номера журнала заинтересует наших постоянных читателей!

Главный редактор академик РАН
О.Л. Барбараш

УДК 613.2-056.266:616-008.9-085(571.17)
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-6-10

РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА: «О ПЕРСПЕКТИВАХ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ОЖИРЕНИЯ И НЕОБХОДИМОСТИ РАЗВИТИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ДИЕТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ»

О.Л. Барбараш, О.Е. Абросова, А.В. Алексеенко, О.П. Благовещенская, О.В. Груздева, В.В. Кашталап, Т.Б. Печерина, Д.П. Цыганкова

19 декабря 2024 г. в очном формате при поддержке ООО «Герофарм» состоялось заседание Совета экспертов, посвященное перспективам решения проблемы ожирения и необходимости развития персонализированной диетологической помощи населению Кемеровской области.

Участники экспертного совета:

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, д. м. н., профессор директор НИИ КПССЗ, вице-президент Российского кардиологического общества, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист-кардиолог Сибирского федерального округа (Кемерово)

Абросова Оксана Евгеньевна, заместитель министра здравоохранения Кузбасса (Кемерово)

Алексеенко Алексей Владимирович, к. м. н. заместитель министра здравоохранения Кузбасса (Кемерово)

Благовещенская Ольга Петровна, к. м. н. врач-эндокринолог и диетолог поликлиники ГАУЗ КОКБ (Кемерово)

Груздева Ольга Викторовна, д. м. н., доцент, профессор РАН заведующая лабораторией исследований гомеостаза НИИ КПССЗ, заведующая кафедрой медицинской биохимии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (Кемерово)

Кашталап Василий Васильевич, д. м. н., профессор заведующий отделом клинической кардиологии НИИ КПССЗ, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (Кемерово)

Печерина Тамара Борзалиевна, д. м. н., доцент профессор научно-образовательного отдела, заведующая консультативно-диагностическим отделением НИИ КПССЗ (Кемерово)

Цыганкова Дарья Павловна, д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ (Кемерово)

Распространенность избыточной массы тела и ожирения во всем мире чрезвычайно высока и продолжает неуклонно расти. В 2016 г. около 650 млн взрослых (13%) имели ожирение [1, 2], к 2030 г., по оценкам экспертов, этот показатель будет достигать около 20% [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире за последние 40 лет число людей с ожирением увеличилось в три раза. На долю избыточного веса приходится 2,8 млн смертей (4,8%). Ожирение существенно увеличивает риск преждевременной смерти, а также риск развития ряда хронических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, онкологических, скелетно-мышечных, нейродегенеративных, метаболических [1]. Кроме того, ожирение является основной причиной снижения качества жизни, инвалидности и социального неблагополучия, при этом оно тесно связано с различными социальными факторами [3]. Проблема ожирения крайне актуальна для жителей Российской Федерации. С 2009 по 2021 г., согласно данным Росстата, отмечен рост распространенности ожирения на 36% и патогенетически с ним связанного сахарного диабета 2-го типа на 66%. Так, в 2023 г. зарегистрировано 2 424 395 человек с ожирением, что составляет 2% всего населения страны, при этом, по данным эпидемиологических исследований, реальное число пациентов с ожирением может достигать 45 млн. Ожирение наносит значительный экономический ущерб Российской Федерации – он составляет 0,7% от валового внутреннего продукта (ВВП) [3].

Распространенность ожирения среди подростков, наряду со взрослыми, также приобретает характер неинфекционной эпидемии. Так, частота

ожирения у детей во всем мире (по данным ВОЗ) в возрасте от 5 до 19 лет возросла с 1 до 7%. Необходимо отметить низкий процент обращения населения по проблеме избыточного веса и ожирения, что обусловлено в том числе отношением людей к проблеме лишнего веса. Сегодня ожирение не воспринимается как проблема и заболевание не только пациентом, но и врачами, что влечет за собой несвоевременные выявление, учет и, соответственно, начало лечения. В результате человек с ожирением становится участником системы здравоохранения уже с сопутствующими хроническими заболеваниями.

По итогам последних лет (2022–2023 гг.) фиксируется существенный рост распространенности ожирения среди взрослого населения, в том числе в группе населения старше трудоспособного возраста. Наблюдаемая динамика может быть обусловлена повышением охвата взрослого населения профилактическими мероприятиями и в целом обращаемости взрослого населения в медицинские учреждения, большим вниманием системы здравоохранения, а также самих граждан к вопросам профилактики и лечения заболевания. При этом усиление темпов роста распространенности ожирения может свидетельствовать о росте случаев продолжительного течения заболевания, отсутствии динамики по нормализации веса у больных с установленным диагнозом, низкой доступности соответствующей специализированной медицинской помощи и терапии, а также о проблемах в маршрутизации пациентов с зафиксированным заболеванием.

Рост распространенности ожирения среди населения подчеркивает высокую актуальность и необходимость усиления и расширения мероприятий по профилактике ожирения, избыточной массы тела и ассоциированных заболеваний, а также повышения доступности специализированной медицинской помощи и лекарственного обеспечения для пациентов с ожирением и ассоциированных с ним заболеваний.

По данным анализа заболеваемости ожирением по возрастным группам за период 2014–2023 гг., проведенного Минздравом России, Кемеровская область входит в число пяти регионов с наибольшей распространенностью ожирения крайней степени, что предопределяет важность разработки региональных мер по борьбе с ожирением. Так, данные эпидемиологического исследования, проведенного в Кемеровской области в период с 2015 по 2020 г., свидетельствуют о высоких темпах прироста лиц с ожирением. Распространенность абдоминального ожирения у женщин молодого возраста увеличилась за 3 года на 11,8%. В возрастном диапазоне от 50 до 59 лет выявлен рост частоты абдоминального ожирения на 13,9% у женщин и 12,3% у мужчин [3].

Перед системой здравоохранения прежде всего стоит задача своевременно выявлять людей с ожирением и правильно их маршрутизировать с учетом мультидисциплинарного подхода. Такой подход включает скоординированную работу служб медицинской профилактики, терапевтов, диетологов, психологов, эндокринологов и хирургов [4]. В связи с низкой обращаемостью населения с проблемой избыточного веса и ожирения данные официальной статистики не отражают реальной распространенности заболевания. Число официального зарегистрированных пациентов с ожирением в РФ в 13–22 раза меньше их реального количества [5, 6].

Несбалансированное питание и недостаточная физическая активность вносят вклад в распространение избыточной массы тела и ожирения. Сохраняется недостаточное потребление свежих овощей и фруктов, а злоупотребление сладкими газированными напитками, колбасными изделиями.

Несовершенство системы маршрутизации пациентов с повышенной массой тела значимо повышает риск позднего начала терапии в связи с отсутствием надлежащего уровня настороженности как больных, так и врачей первичного звена к рискам ожирения и коморбидных заболеваний. Помимо этого, необходимы продуманные и скоординированные информационные меры, которые позволят изменить отношение общества к ожирению лишь как к эстетической проблеме. Комплекс мероприятий, направленных на борьбу с ожирением, предусмотрен в рамках нового федерального проекта «Здоровья для каждого», который является частью национального проекта «Продолжительная и активная жизнь», стартовавшего в 2025 г.

Следует отметить, что в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ожирения у взрослых пациентов утвержден перечень лекарственных препаратов, зарегистрированных для лечения ожирения и рекомендованных пациентам, которые не могут достичь клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов лечения и/или на этапе удержания достигнутого результата. При этом при наличии хотя бы одного осложнения, ассоциированного с ожирением, назначение фармакотерапии показано сразу на фоне немедикаментозных методов лечения. Все препараты из перечня доступны на российском рынке [7]. Например, препарат из группы агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 семаглутид показал высокую эффективность не только в снижении массы тела за счет уменьшения количества висцерального

жира, но и в профилактике сердечно-сосудистых событий – инфарктов и инсультов – у пациентов с ожирением. Применение семаглутида снижает риск комбинированной конечной точки на 37%, включая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт, диабет и другие заболевания. В международном клиническом исследовании SELECT, опубликованном в 2023 г., показано, что применение семаглутида снижает риск больших сердечно-сосудистых осложнений на 20% в когорте пациентов с индексом массы тела более 27 кг/м^2 и заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, нуждающихся во вторичной профилактике (постинфарктный кардиосклероз, инсульт в анамнезе, симптомный атеросклероз артерий нижних конечностей с лодыжечно-плечевым индексом менее 0,85, ампутацией или реваскуляризацией в анамнезе) без сахарного диабета [8, 9].

В 2024 г. за в центрах здоровья Кемеровской области проведено 6 школ для пациентов с избыточной массой тела с общим охватом 112 человек, 18 школ правильного питания с общим охватом 596 человек. В рамках проекта «Десант здоровья» проведено 10 круглых столов по вопросам здорового образа жизни, профилактики факторов риска сахарного диабета для социальных работников, педагогов, работников культуры с охватом 1 167 человек.

Разработана и издана печатная продукция, информирующая о физической активности при ожирении и сахарном диабете, тираж 20 000 экземпляров. В рамках информационно-разъяснительной работы по профилактике факторов риска развития сахарного диабета среди населения проведено 58 телевизионных выступлений, 23 радиопередачи, 80 публикаций в печати. На сайтах медицинских организаций размещено 359 информационных материалов, в социальных сетях – 2 480. Для населения проведено 913 информационно-образовательных мероприятий (лекции, викторин и т. д.), охват – 82 584 человека. На мониторах в медицинских организациях размещено 34 видеоролика о факторах риска, осуществлено 13 843 трансляции роликов. Информация о необходимости прохождения диспансеризации и прохождении профилактических осмотров размещена в СМИ: 14 телевизионных передач, 3 радиопередачи, 18 публикаций в печати, 315 материалов на сайтах МО, 399 информационных материалов в соцсетях. Проведено 157 информационно-образовательных мероприятий о необходимости прохождения диспансеризации с охватом 1 293 человека.

Среди населения распространяется печатная продукция (листовки) о важности прохождения диспансеризации через медицинские организации, учреждения образования и социальной защиты (тираж 10 000 экз.). На 10 цифровых экранах на АЗС г. Кемерово была размещена социальная реклама сайта «Так здорово!» Минздрава России.

Приказом министерства здравоохранения Кузбасса № 1296 от 27.08.2024 «Об утверждении алгоритма проведения диспансерного наблюдения за взрослыми пациентами с избыточной массой тела и ожирением» утвержден алгоритм проведения диспансерного наблюдения за пациентами с избыточной массой тела и ожирением, который предусматривает назначение по медицинским показаниям профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий, в том числе направление пациента в медицинскую организацию, оказывающую высокотехнологичную медицинскую помощь.

Лицам с ожирением может быть назначена медикаментозная терапия (включая препараты группы агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1, например семаглутид), а также показана консультация врача-эндокринолога. Предполагается, что пациенты с ожирением без болезней системы кровообращения могут быть прикреплены для диспансерного наблюдения и профилактики осложнений в центры здоровья, получать рекомендации по изменению образа жизни, модификации питания (диетологи) и повышению уровня физической нагрузки. При отсутствии эффекта по снижению массы тела на фоне диспансерного наблюдения в центре здоровья в течение года пациент направляется к участковому терапевту.

Пациенты с ожирением и болезнями системы кровообращения будут наблюдаться участковым врачом-терапевтом или врачом общей практики, которые смогут назначать медикаментозную терапию, направленную на снижение массы тала (включая препараты группы агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1, в том числе семаглутид). Консультация врача-эндокринолога проводится таким пациентам при необходимости уточнения показаний/противопоказаний для назначения медикаментозной терапии. Пациенты с морбидным ожирением вне зависимости от наличия болезней системы кровообращения будут наблюдаться врачом-эндокринологом, при необходимости – врачом-кардиологом, диетологом, специалистами центра бариатрической хирургии и медицинскими психологами. В компетенции врача-эндокринолога входят вопросы медикаментозной терапии ожирения и его осложнений.

С учетом изложенного участниками круглого стола сформулированы следующие предложения и рекомендации для совершенствования системы борьбы с ожирением в Кемеровской области:

Министерству здравоохранения Кузбасса:

– совместно с профильными главными внештат-

ными специалистами (терапевт, кардиолог, эндокринолог, диетолог) в рамках реализации федеральных проектов национального проекта «Продолжительная и активная жизнь» разработать и внедрить в подведомственные медицинские организации комплекс мероприятий, направленных на борьбу с ожирением, включая организационно-методологические и лечебно-профилактические аспекты совместной деятельности терапевтического, эндокринологического и кардиологического сообществ региона;

– дополнить приказ министерства здравоохранения Кузбасса № 1296 от 27.08.2024 «Об утверждении алгоритма проведения диспансерного наблюдения за взрослыми пациентами с избыточной массой тела и ожирением» в соответствии с клиническими рекомендациями: направлять при неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий пациентов с морбидным ожирением в возрасте 18–60 лет и индексом массы тела > 40 кг/м^2 (независимо от наличия сопутствующих заболеваний), с индексом массы тела > 35 кг/м^2 и наличием тяжелых заболеваний (сахарный диабет 2-го типа, дегенеративные заболевания суставов, синдром обструктивного апноэ сна), на течение которых можно воздействовать снижением массы тела, на консультацию хирурга для определения показаний к хирургическому лечению ожирения.

Государственному бюджетному учреждению здравоохранения «Кузбасский центр общественного здоровья и медицинской профилактики»:

– информировать врачебное сообщество и пациентов о проблеме ожирения путем распространения в медицинских организациях информационных материалов, направленных на повышение настороженности пациентов и врачей к избыточной массе тела и ожирению, а также материалов, направленных на обучение врачей выявлению и маршрутизации пациентов с ожирением;

– осуществлять первичную профилактику и формирование здорового образа жизни и здоровых пищевых привычек.

Руководителям медицинским организаций:

– исполнять приказ министерства здравоохранения Кузбасса № 1296 от 27.08.2024 «Об утверждении алгоритма проведения диспансерного наблюдения за взрослыми пациентами с избыточной массой тела и ожирением»;

– направлять пациентов с ожирением в кабинеты медико-психологического консультирования;

– проводить школы для пациентов с избыточной массой тела и ожирением, в том числе с применением телемедицинских технологий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: A pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2024;403:1027–1050. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.

2. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2023;402(10397):203-234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6.

3. Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Нахратова О.В., Центер И.М., Газиев Т.Ф., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Половозрастные особенности динамики антропометрических показателей, характеризующих ожирение (по данным проспективного эпидемиологического исследования). Acta biomedica scientifica. 2023; 8(6): 204-211. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.20

4. Coutinho W, Halpern B. Pharmacotherapy for obesity: moving towards efficacy improvement. Diabetol Metab Syndr. 2024;16(1):6 doi: 10.1186/s13098-023-01233-4.

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

6. Бондарева Э.А., Трошина Е.А. Ожирение. Причины, типы и перспективы // Ожирение и метаболизм. 2024;21(2):174-187.doi: 10.14341/omet13055

7. Рубрикатор клинических рекомендаций. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/28_3 (дата обращения 05.03.2025)

8. Lingvay I., Brown-Frandsen K., Colhoun H.M., Deanfield J., Emerson S.S., Esbjerg S., Hardt-Lindberg S., Hovingh G.K., Kahn S.E., Kushner R.F., Lincoff A.M., Marso S.P., Fries T.M., Plutzky J., Ryan D.H.; SELECT Study Group. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. Obesity (Silver Spring). 2023;31(1):111-122. doi: 10.1002/oby.23621.

9. Deanfield J., Verma S., Scirica B.M., Kahn S.E., Emerson S.S., Ryan D., Lingvay I., Colhoun H.M., Plutzky J., Kosiborod M.N., Hovingh G.K., Hardt-Lindberg S., Frenkel O., Weeke P.E., Rasmussen S., Goudev A., Lang C.C., Urina-Triana M., Pietilä M., Lincoff A.M.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. Lancet 2024;404:773-86. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01498-3.

REFERENCES

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: A pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2024;403:1027–1050. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.

2. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2023;402(10397):203-234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6.

3. Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Nakhratova O.V., Tsenter I.M., Gaziev T.F., Indukaeva E.V., Artamonova G.V., Barbarash O.L. Sex and age specificities of the dynamics of anthropometric indicators characterizing obesity (according to a prospective epidemiological research). Acta Biomedica Scientifica. 2023;8(6):204-211. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.20 (In Russian)

4. Coutinho W, Halpern B. Pharmacotherapy for obesity: moving towards efficacy improvement. Diabetol Metab Syndr. 2024;16(1):6 doi: 10.1186/s13098-023-01233-4.

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

6. Bondareva E.A., Troshina E.A. Obesity. Reasons, features and prospects. Obesity and metabolism. 2024;21(2):174-187. doi: 10.14341/omet13055 (In Russian)

7. Rubrikator klinicheskih rekomendacij. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/28_3 (accessed 05.03.2025) (In Russian)

8. Lingvay I., Brown-Frandsen K., Colhoun H.M., Deanfield J., Emerson S.S., Esbjerg S., Hardt-Lindberg S., Hovingh G.K., Kahn S.E., Kushner R.F., Lincoff A.M., Marso S.P., Fries T.M., Plutzky J., Ryan D.H.; SELECT Study Group. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. Obesity (Silver Spring). 2023;31(1):111-122. doi: 10.1002/oby.23621.

9. Deanfield J., Verma S., Scirica B.M., Kahn S.E., Emerson S.S., Ryan D., Lingvay I., Colhoun H.M., Plutzky J., Kosiborod M.N., Hovingh G.K., Hardt-Lindberg S., Frenkel O., Weeke P.E., Rasmussen S., Goudev A., Lang C.C., Urina-Triana M., Pietilä M., Lincoff A.M.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. Lancet 2024;404:773-86. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01498-3.

Для цитирования: *Барбараш О.Л., Абросова О.Е., Алексеенко А.В., Благовещенская О.П., Груздева О.В., Кашталап В.В., Печерина Т.Б., Цыганкова Д.П. Резолюция экспертного совета: «О перспективах решения проблемы ожирения и необходимости развития персонализированной диетологической помощи в Кемеровской области». Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 6-10. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-6-10*

To cite: *Barbarash O.L., Abrosova O.E., Alekseenko A.V., Blagoveshchenskaya O.P., Gruzdeva O.V., Kashtalap V.V., Pecherina T.B., Tsygankova D.P. Resolution of the Expert Council: "On the prospects of solving the issue of obesity and the need to develop personalized dietary care in the Kemerovo region". Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 6-10. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-6-10*

УДК 616.517.8+616.127
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-11-20

ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

О.А. Кузьмина, О.Ю. Трушина, А.А. Лепехова, В.В. Фомин

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

Основные положения

• С учетом системного характера псориаза и высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний среди данной когорты пациентов особое значение приобретает оптимизация применяемой терапии. Так, правильный выбор лекарственной тактики и своевременная коррекция лечения играют важную роль в течении указанных заболеваний.

Актуальность	В настоящий момент псориаз, как хроническое иммуноопосредованное заболевание мультифакториальной природы, является одним из наиболее распространенных в мире, поражая от 1 до 3% мирового населения. С учетом системного характера данной патологии в этой когорте пациентов наблюдается высокая частота коморбидности (до 73%), в частности со стороны сердечно-сосудистой системы. Принимая во внимание важную роль воспаления как в развитии псориаза, так и в прогрессировании атеросклероза, особенный интерес представляет изучение влияния медикаментозной терапии псориаза и сопутствующих патологий на течение и прогноз этих состояний.
Цель	Изучить особенности терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и псориаза, применяемой в условиях реальной клинической практике.
Материалы и методы	Выполнено открытое проспективное наблюдательное исследование. В основную группу вошли 160 пациентов с диагнозом «распространенный вульгарный псориаз» от легкой до тяжелой степени тяжести, в контрольную группу – 40 пациентов. Всем участникам исследования проведены базовые клинико-лабораторные анализы, осмотр с оценкой индекса массы тела, тяжести заболевания по индексам PASI и DLQI, психоэмоционального состояния и измерением артериального давления по методу Короткова. В зависимости от возраста оценен сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE 2/2-OP. Проанализирована терапия, применяемая для лечения пациентов с псориазом и ССЗ.
Результаты	Среди пациентов основной группы, по сравнению с группой контроля, преобладали больные с высоким сердечно-сосудистым риском (47 и 30% соответственно). Артериальная гипертензия чаще встречалась в основной группе по сравнению с группой контроля (34,4 и 22,5% соответственно). Отмечена высокая частота дислипидемии – 40% (в группе контроля – 5%), при этом только 60% пациентов получали липиднижающую терапию, нарушений ритма сердца – 2% (в группе контроля – 1%), хронической сердечной недостаточности – 1% (в группе контроля – 1%). Оптимальную антигипертензивную терапию на момент исследования получали 80% пациентов, 20% – требовалась госпитализация в терапевтическое отделение для дообследования и коррекции лечения ССЗ. Отмечено частое применение системной терапии: 21% больных получали метотрексат, 23% – биологическую терапию (нетакимаб).
Заключение	Для оптимизации лечения пациентов с псориазом и ССЗ необходим пациент-сориентированный, мультидисциплинарных подход. Требуются постоянные оценка сердечно-сосудистого риска и соответствующая профилактика, а также контроль таких факторов риска, как вес, артериальное давление, индекс массы тела, уровень холестерина, показатели шкал PASI и DLQI.

Для корреспонденции: *Ольга Александровна Кузьмина, olga.dm.ru@mail.ru; адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991*
Corresponding author: *Olga A. Kuzmina, olga.dm.ru@mail.ru; address: 8-2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991*

Ключевые слова Псориаз • Сердечно-сосудистый риск • Сердечно-сосудистые заболевания • Инфаркт миокарда • Инсульт • Гипертоническая болезнь • Артериальная гипертензия • Нарушения ритма сердца

Поступила в редакцию: *11.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *25.11.2024;* ***принята к печати:*** *27.12.2024*

TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH PSORIASIS IN REAL CLINICAL PRACTICE

O.A. Kuzmina, O.Iu. Trushina, A.A. Lepekhova, V.V. Fomin

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

Highlights

• Considering the systemic nature of psoriasis and the high prevalence of cardiovascular diseases among this cohort of patients, it is particularly important to focus on the therapy of these conditions in real clinical practice. Thus, the correct choice of pharmacological strategy and timely adjustment of the ongoing therapy play a crucial role in the course of these diseases.

Background	Currently, psoriasis, as a chronic immune-mediated disease of a multifactorial nature, is one of the most common diseases worldwide. Given the systemic nature of this disease, the level of comorbid pathologies is high, especially those associated with cardiovascular diseases.
Aim	To assess the features of the ongoing therapy for psoriasis and CVD in real clinical practice.
Methods	The open prospective observational clinical study was conducted. 160 patients diagnosed with mild to severe generalized psoriasis vulgaris constituted the main group, 40 patients were included in the control group. All patients underwent basic clinical and laboratory tests, physical examination with an assessment of body mass index, severity of the disease according to the PASI and DLQI index, psycho-emotional state, and measurement of blood pressure using the Korotkov method. Depending on the age of the patient, the cardiovascular risk (CVR) was assessed using the SCORE2/2OP scale. The therapy used to treat patients with psoriasis and CVD was analyzed.
Results	According to the results of the study, patients with high cardiovascular risk (47%) prevail among the patients of the main group, compared with the control group (CG) (30%). There is a high incidence of arterial hypertension (AH) – 34.4% (CG – 22.5%), dyslipidemia – 40% (CG – 5%) (of which only 60% received lipid-lowering therapy), rhythm disturbances – 2% (CG – 1%), CHF – 1% (CG – 1%). Optimal antihypertensive therapy was received by 80% of patients, 20% required hospitalization in the Internal Medicine Department for additional examination and correction of CVD therapy. The use of systemic therapy was quite frequent: 21% received methotrexate, 23% – biological therapy.
Conclusion	Thus, in real clinical practice, constant assessment and prevention of CV risk, monitoring of risk factors such as weight, blood pressure, BMI, cholesterol, PASI and DLQI are necessary for a patient-specific, multidisciplinary approach to the treatment of patients with psoriasis and CVD.

Keywords Psoriasis • Cardiovascular risk • Cardiovascular disease • Myocardial infarction • Stroke • Hypertension • Inflammation • Arterial hypertension • Rhythm disturbances

Received: *11.10.2024;* ***received in revised form:*** *25.11.2024;* ***accepted:*** *27.12.2024*

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ИЛ – интерлейкин
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа

Введение

В настоящий момент псориаз рассматривается как системное иммуновоспалительные заболевание мультифакториальной природы, поражающее более 125 млн человек по всему миру [1]. В последнее время в Российской Федерации (РФ) наблюдается рост численности пациентов с псориазом на 14%, показатель распространенности достиг 247,2 на 100 тыс. населения [1]. Несомненно, псориаз является одним из наиболее клинически, социально и экономически значимых дерматозов, который не только снижает качество жизни пациента, но и является причиной большой нагрузки на систему здравоохранения [1].

Учитывая системный характер псориаза, до 73% пациентов данной категории также страдают от конкурирующих патологий, таких как гиперлипидемия, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, воспалительные заболевания кишечника, неалкогольная жировая болезнь печени, депрессия [2]. Для описания коморбидных патологий при псориазе исследователями был введен термин «мультиморбидность», который подразумевает сосуществование двух и более хронических заболеваний, оказывающих влияние друг на друга [3].

По современным данным, псориаз является независимым фактором повышения сердечно-сосудистого риска на 25%, также наблюдается прямая взаимосвязь тяжести течения псориаза и вероятности развития инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, инсульта [3]. Общность вырабатываемых при псориазе и сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ 8, ИЛ 12, ИЛ 17А, ИЛ 18, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), объясняет метаболические аспекты системного воспаления, оказывающего потенциальное влияние на другие процессы, такие как атеросклероз, ожирение и диабет [4].

Несмотря на то что механизм взаимосвязи псориаза и ССЗ не до конца известны, не вызывает сомнения, что контроль и коррекция факторов риска, персонализированный подход к лечению могут внести значительный вклад в улучшение качества жизни пациентов. Традиционные методы оценки сердечно-сосудистого риска обладают высокой прогностической ценностью для общей популяции, однако они недооценивают риск ССЗ у пациентов с такими хроническими воспалительными заболеваниями, как псориаз [5].

Взаимосвязь ССЗ и псориаза также необходимо рассматривать в контексте терапии данных заболеваний. Так, применение β-блокаторов может приводить к обострению псориаза или ускорению развития данного заболевания de novo у лиц с семейным анамнезом псориаза [6]. Патогенез данной взаимосвязи основан на снижении интраэпидермального циклического аденозинмонофосфата с последующим усилением пролиферации эпидермальных клеток, и иммунологических механизмах, включающих нарушение трансформации лимфоцитов [4].

Кроме того, с учетом коморбидного профиля пациентов с псориазом, их склонности к проявлениям тревоги и депрессии, особенностей психоэмоционального состояния и отсутствия рутинных методов оценки сердечно-сосудистого риска в клинической практике наблюдается снижение частоты выявления ССЗ и недостаточный контроль за их течением [7]. В свою очередь, существует настороженность в назначении статинов со стороны дерматологов, гастроэнтерологов и ревматологов. По результатам международного кросс-секционного анализа, 66% пациентов с псориазом и дислипидемией в анамнезе не получают терапию статинами, что, вероятнее всего, связано с недостаточной осведомленностью специалистов о необходимости углубленной оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска [8]. Несмотря на то что плейотропные эффекты статинов до сих пор изучаются, достоверно известно об их положительном влиянии на степень тяжести псориаза, особенно тяжелого течения [8].

В настоящий момент для системной терапии в РФ зарегистрированы несколько препаратов, которые назначаются пациентам в случае резистентности к проводимой наружной терапии или при высокой распространенности высыпаний (псориаз средней и тяжелой степени тяжести). К препаратам с системным действием, применяемым в лечении псориаза в РФ, относятся метотрексат, генно-инженерные биологические препараты, к которым относятся ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб), ИЛ 12/23 (устекинумаб), ИЛ 17А (нетакимаб, секукинумаб, иксекизумаб), ИЛ 23 (гуселькумаб) [9]. В 2018 г. выпущен отечественный оригинальный препарат ингибитор ИЛ 17А – нетакимаб, который эффективно применяется на территории РФ в рамках программы государственных гарантий оказания медицинской помощи.

В нескольких исследованиях оценивается профиль сердечно-сосудистой безопасности биологических препаратов [10]. В последние годы высказываются опасения по поводу повышенного риска развития крупных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда или инсульт [10]. В настоящий момент, по результатам метаанализов различных исследований существенных различий в риске развития крупных сердечно-сосудистых событий не выявлено [11]. Напротив, имеются данные о снижении уровня провоспалительных маркеров, а следовательно, и сердечно-сосудистого риска при использовании биологических препаратов [11]. Известно о достоверном снижении сердечно-со-

судистого риска при применении метотрексата и ингибиторов ИЛ 17А, ИЛ 12/23 и ФНО-α [11]. Множественные цитокиновые сигналы (ФНО-α, ИЛ 12/23, ИЛ 17), характерные для патогенеза псориаза, приводящие к «псориатическому маршу» и, следовательно, к системному воспалению, могут индуцировать развитие не только атеросклероза, но и поражение других внутренних органов. Соответственно, назначение генно-инженерных биологических препаратов больным псориазом, наоборот, снижало риск и вероятность развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [12–20]. Однако с учетом разнообразия используемых препаратов для системной терапии необходимо дальнейшее изучение их влияния на сердечно-сосудистый риск у пациентов с псориазом.

Цель исследования – изучение особенностей терапии сердечно-сосудистых заболеваний и псориаза в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В исследование включены 200 пациентов, которые были разделены на две группы. Основная группа включала 160 пациентов с диагнозом «псориаз», средний возраст – 46,4 ± 14,4 года (от 19 до 85 лет), соотношение мужчин/женщин – 61/39%. Среди данных пациентов 41% курили в настоящее время, 50% никогда ранее не курили, 9% курили ранее; 12% страдали сахарным диабетом. Контрольную группу составили 40 пациентов без диагноза «псориаз» в анамнезе, в возрастной категории 40,8 ± 17,41 года (от 24 до 81 года), соотношение мужчин/женщин – 30/70%. Среди участников данной группы 27,5% курили в настоящее время, 12,5% курили ранее и 60% не курили; 7,5% страдали сахарным диабетом.

В исследование вошли пациенты старше 18 лет, подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Пациенты исключались из исследования в случае наступления беременности и отказа от дальнейшего участия.

Проводимое исследование является открытым проспективным наблюдательным. Все больные подписали информированное согласие на участие. Протокол исследования зарегистрирован в системе clinicaltrials.gov (NCT05200598), одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (выписка из протокола № 22-21 от 09.12.2021). Общая запланированная продолжительность исследования – один год.

Наблюдение осуществлялось посредством осмотров в Клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова и/или телефонных звонков через год после начала наблюдения каждого пациента.

Под псориазом понималось хроническое заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [21].

Наличие ССЗ определялось в случае наличия таких ранее зарегистрированных диагнозов, как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, хроническая сердечная недостаточность или нарушения ритма сердца (наджелудочковые и желудочковые).

АГ обнаружена в случае ранее установленного диагноза или при уровне артериального давления при офисном измерении более 140/90 мм рт. ст. (при регистрации результатов не менее двух раз с интервалом 1–2 минуты по методу Короткова) [22].

Под ишемической болезнью сердца понималось поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям. Утверждение о наличии ишемической болезни сердца у пациента считалось правомерным при наличии ранее зарегистрированного диагноза или на основании совокупности клинической картины (клиники стенокардии), данных анамнеза (факторов сердечно-сосудистого риска), результатов ранее проведенных диагностических тестов (ишемии) [23].

Термин «дислипидемия» определялся как нарушение обмена липидов в организме, проявляющееся повышением уровня холестерина, триглицеридов или того и другого либо снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в плазме, способствующим развитию атеросклероза [24].

Всем пациентам проведено базовое клинико-лабораторное обследование, включавшее определение уровня общего холестерина, глюкозы, креатинина, С-реактивного белка; произведен расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (CKD-EPI). Также проведены расчет индекса массы тела, измерение уровня артериального давления по методу Короткова, оценка тяжести заболевания с помощью определения площади и тяжести псориатических поражений (PASI – Psoriasis Area and Severity Index), а также дерматологического индекса качества жизни (DLQI – Dermatology Life Quality Index).

Психоэмоциональное состояние пациентов оценено с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, шкал Гамильтона и Занга. Учитывались стаж курения и наличие в анамнезе сахарного диабета.

Для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов от 40 до 69 лет применена шкала SCORE 2, для пациентов от 70 до 89 лет – SCORE 2-OP [25]. Сердечно-сосудистый риск считался низким при

возрасте пациента менее 40 лет. В случае определения высокого сердечно-сосудистого риска и/или выявления ранее незарегистрированных ССЗ пациентам было рекомендовано дополнительное обследование в условиях терапевтической клиники. Псориаз тяжелой степени тяжести был установлен при показателях PASI ≥ 20 и/или DLQI от 11 до 30 баллов, средней степени тяжести – при PASI 10–19 и/или DLQI от 6 до 10 баллов, легкой степени тяжести – при PASI < 10 и/или DLQI от 0 до 5 баллов.

Все пациенты основной группы в зависимости от степени тяжести течения псориаза получали соответствующую топическую и/или системную терапию (нетакимаб, метотрексат) [26]. Генно-инженерные биологические препараты назначались пациентам только в случае тяжелых (псориатическая эритродермия, псориатический артрит) и резистентных к базовой системной терапии (метотрексат) формах псориаза. В течении госпитализации в кожную клинику у каждого пациента основной группы проведен контроль терапии на основании сбора анамнеза и анализа медицинской документации. В контрольной группе оценка лечения также осуществлена путем сбора анамнеза и изучения представленной медицинской документации.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с использованием статистических пакетов Pandas (версия 2.0.1, США), Seaborn (версия 0.12.2, США), SciPy (версия 1.10.1, США), Sklearn (версия 1.2.2, США) и Numpy (версия 1.24.3, США) для Python. Проанализированы категориальные и количественные переменные. В зависимости от характера распределения и типа данных полученные эмпирические результаты обработаны, распределены и наглядно представлены в форме графиков и таблиц, а также количественно описаны посредством основных статистических показателей.

Результаты

В основной группе легкая степень тяжести течения псориаза диагностирована у 6,2% больных, псориаз средней степени тяжести – у 40%, тяжелой степени – у 53,8%. Средние показатели индексов PASI и DLQI составили 22,74 ± 10,77 и 11,94 ± 6,83 балла соответственно. Средний уровень общего холестерина составил 5,23 ± 1,13 ммоль/л, глюкозы – 5,31 ± 1,03 ммоль/л, С-реактивного белка – 6,92 ± 11,92 мг/л, скорости клубочковой фильтрации – 77,59 ± 18,11 мл/мин/1,72 м2. Низкий сердечно-сосудистый риск определен у 39% пациентов, средний – у 14%, высокий – у 47% (рис. 1).

У 21% больных по результатам оценки тревожности согласно шкале HADS установлена субклиническая тревога, у 1,5% – выраженная тревожность, 12% пациентов, также согласно шкале HADS, проявляли признаки субклинической депрессии, у 1,5% (по HADS и шкале Гамильтона) выявлена депрессия. В свою очередь, с помощью шкалы самооценки депрессии Занга удалось обнаружить депрессивное расстройство лишь у 0,5% пациентов исследуемой группы.

Частота встречаемости АГ составила 34,4%, дислипидемии – 40% (при этом только 60% больных получали липидснижающую терапию), ожирения – 29%, нарушений ритма сердца – 2%, хронической сердечной недостаточности – 1% (рис. 2).

Важно отметить, что только 60% пациентов получали липидснижающую терапию, 30% больных требовалась коррекция дозы и/или смена препарата. Оптимальную антигипертензивную терапию получали 80% пациентов, 20% нуждались в дообследовании и коррекция терапии ССЗ на базе терапевтического отделения. За время наблюдения у 10% впервые выявлены коморбидные патологии: сахарный диабет 2-го типа и артериальная гипертензия. В лечении 2% пациентов были применены β-блокаторы, которые впоследствии были отменены, а лечение скорректировано. В лечении 21% пациентов применен метотрексат, 23% больных – нетакимаб. Среди пациентов, получавших системную терапию псориаза, преобладали больные с высоким сердечно-сосудистым риском (55%). На

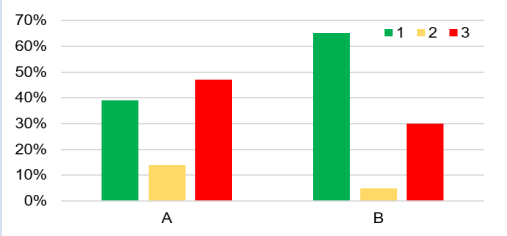


Рисунок 1. Группы сердечно-сосудистого риска
Примечание: *1 – низкий сердечно-сосудистый риск; 2 – средний сердечно-сосудистый риск; 3 – высокий сердечно-сосудистый риск; А – основная группа; В – контрольная группа.*
Figure 1. Cardiovascular risk. Distribution in groups
Note: *1 – low cardiovascular risk; 2 – medium cardiovascular risk; 3 – high cardiovascular risk; A – main group; B – control group.*

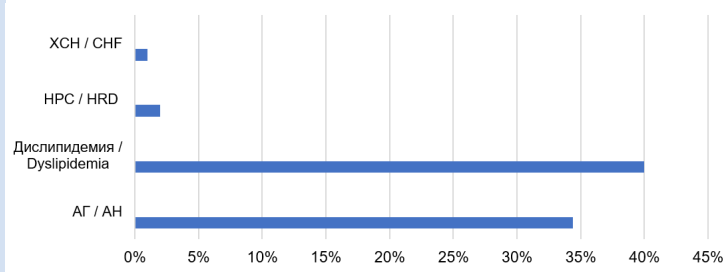


Рисунок 2. Частота встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний в основной группе
Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; НРС – нарушения ритма сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*
Figure 2. The frequency of cardiovascular diseases in the main group
Note: *AH – arterial hypertension; CHF – chronic heart failure; HRD – heart rhythm disturbances.*

протяжении исследования пройти дообследование в терапевтическом отделении согласились лишь 5% пациентов, по результатам которого для всех больных проведена коррекция проводимого лечения ССЗ. Также стоит отметить, что в ходе госпитализации в кожную клинику рутинно был исследован лишь уровень общего холестерина без анализа отдельных фракций, что также затрудняло коррекцию факторов риска ССЗ. Диагностика уровня гликированного гемоглобина HbA1c также не включена в стандарты оказания медицинской помощи пациентам с псориазом, а впервые выявленные случаи сахарного диабета 2-го типа обусловлены личным желанием пациентов провести исследование за собственные средства.

У 65% пациентов контрольной группы определен низкий сердечно-сосудистый риск, у 5% – средний, у 30% – высокий (см. рис. 1). Частота встречаемости АГ составила 22,5%, дислипидемии – 5%, ожирения – 12,5%, нарушений ритма сердца и хронической сердечной недостаточности – 1%. Средний показатель уровня общего холестерина среди пациентов без псориаза зарегистрирован на уровне 4,47 ± 1,26 ммоль/л, глюкозы – 4,43 ± 1,19 ммоль/л, С-реактивного белка – 2,93 ± 1,75 мг/л, скорости клубочковой фильтрации – 93,3 ± 20,02 мл/мин/1,72 м2. У 2,5% отмечены признаки тревоги. Преобладание пациентов с низким сердечно-сосудистым риском, вероятно, обусловлено более молодым составом выборки. Все пациенты с дислипидемией и АГ получали оптимальную липидснижающую и антигипертензивную терапию. У 5,5% определена субклиническая тревога, у 0,5% – выраженная тревожность. Признаков субклинической и клинической депрессии у пациентов здоровой группы, согласно шкале HADS, не выявлено. Однако, по результатам шкалы Занга, среди пациентов контрольной группы у 1,5% установлено депрессивное расстройство. На протяжении наблюдения никому из пациентов данной группы не было рекомендовано пройти дообследование в терапевтическом отделении.

Основные характеристики пациентов основной и контрольной групп представлены в *таблице*.

Обсуждение

По результатам проведенного анализа, среди с пациентов с псориазом, по сравнению с группой контроля, преобладали пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском. Пациенты с псориазом, особенно при тяжелом течении заболевания, часто страдают такими коморбидными состояниями, как АГ, дислипидемия и ожирение. Эти состояния не только осложняют основное заболевание, но и усугубляют прогноз ССЗ, таких как инфаркт миокарда, инсульт и хроническая сердечная недостаточность. Одним из ключевых аспектов исследования явилось выявление связи между тяжестью псориаза и степенью сердечно-сосудистого риска. Пациенты с более высокими индексами PASI и DLQI, указывавшими на тяжелое течение заболевания и выраженное снижение качества жизни, демонстрировали повышенную частоту выявляемости АГ, что требовало активного контроля артериального давления, применения антигипертензивной терапии и ее своевременной коррекции.

Ожирение и дислипидемия, наблюдаемые у значительной части пациентов основной группы, также являются существенными факторами риска, подлежащими коррекции. Это свидетельствует о необходимости раннего вмешательства, включающего как медикаментозную терапию, так и немедикаментозные подходы, в частности модификацию питания и повышение физической активности.

Дислипидемия является важным фактором у пациентов с псориазом, влияющим на сердечно-сосудистый риск. Несмотря на высокую рас-

Базовые характеристики пациентов исследуемых групп
Basic characteristics in groups. Summary table

Показатель / Parameter	Основная группы / Maim group	Контрольная группа / Control group
Возраст, лет / Age, years	46,4 ± 14,4	40,8 ± 17,41
Рост, см / Height, cm	173,04 ± 9,67	170,8 ± 9,17
Вес, кг / Weight, kg	83,64 ± 17,9	73,65 ± 13,64
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2	27,88 ± 5,6	25,43 ± 5,38
PASI	22,74 ± 10,77	
DLQI	11,94 ± 6,83	
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	5,23 ± 1,13	4,47 ± 1,26
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	5,3 ± 1,13	4,43 ± 1,19
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	6,92 ± 11,92	2,93 ± 1,75
СКФ, мл/мин/1,72 м^2 / GFR, mL/min/1.72 m^2	77,59 ± 18,11	93,3 ± 20,0

Примечание: *ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (рассчитана по формуле CKD-EPI); СРБ – С-реактивный белок.*
Note: *BMI – body mass index; CRP – C-reactive protein; GFR – glomerular filtration rate (calculated using the CKD-EPI formula).*

пространенность этого состояния среди пациентов основной группы, лишь 60% из них получали липидснижающую терапию, что свидетельствует о возможных барьерах в назначении статинов и других препаратов. Наиболее эффективной стратегией профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у этой категории пациентов явились регулярный контроль липидного профиля и при необходимости назначение статинов или других препаратов, направленных на коррекцию липидного обмена.

Особого внимания требуют женщины в период менопаузы, когда отмечается манифестация частоты выявления факторов риска ССЗ. Повышение уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина В происходит в период от года до наступления менопаузы до года после нее, независимо от хронологического старения [27]. Также отмечается увеличение скорости отложения висцеральной жировой ткани в течение двух лет после наступления менопаузы, что ведет к повышению индекса массы тела [28].

Кроме того, показано, что у пациентов с псориазом чаще наблюдаются психоэмоциональные расстройства, включая тревогу и депрессию, которые также могут косвенно влиять на уровень сердечно-сосудистого риска. Известно, что хронический стресс и негативное эмоциональное состояние могут способствовать повышению уровня артериального давления, развитию атеросклероза и ухудшению контроля над коморбидными состояниями. Таким пациентам рекомендована регулярная оценка психоэмоционального состояния с использованием валидированных шкал, таких как HADS и шкала Гамильтона, с последующим предоставлением психологической помощи и при необходимости назначением психотропных препаратов. В лечении отмечено частое назначение системной терапии, в частности нетакимаба, использование которого среди всех пациентов составляет 528 доз в год на примере данного дерматологического отделения. Таким образом, учитывая полученные данные, в реальной клинической практике необходимы постоянные оценка и профилактика сердечно-сосудистого риска, контроль таких факторов риска, как вес, артериальное давление, индекс массы тела, уровень холестерина, индексы PASI и DLQI, для назначения пациент-специфического лечения не только псориаза, но и сопутствующих патологий.

К недостаткам данного исследования можно отнести отсутствие сопоставления групп по полу, возрасту, небольшой объем выборки и малый период наблюдения пациентов, отсутствие оценки влияния системной терапии на сердечно-сосудистый риск, а также то, что пациентам не было проведено рутинное определение всех показателей липидного профиля (липопротеиды низкой, высокой и очень низкой плотности, триглицериды) для стратификации сердечно-сосудистого риска по Фрамингемской шкале расчета риска нефатального инфаркта миокарда или сердечной смерти в ближайшие 10 лет, гликированного гемоглобина.

Научно обоснованной тактикой скрининга пациентов с псориазом с целью выявления ССЗ являются рутинный поиск факторов риска (сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия), а также консультирование по управлению ими (например, модификация образа жизни, медикаментозная коррекция). Своевременное выявление факторов риска путем включения больных в программу обследования для определения уровней гликированного гемоглобина и показателей липидного спектра крови позволит предотвратить развитие ССЗ и/или уменьшить сердечно-сосудистый риск [29].

Заключение

Пациенты с псориазом подвержены более высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний, однако меры по коррекции факторов риска и назначению оптимального лечения ССЗ осуществляются не в полном объеме. Формирование мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с псориазом может сыграть решающую роль в снижении сердечно-сосудистого риска.

Конфликт интересов

О.А. Кузьмина заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Ю. Трушина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Лепехова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Фомин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Кузьмина Ольга Александровна, аспирант кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9240-9513

Author Information Form

Kuzmina Olga A., PhD, Postgraduate Student, Department of Intermediate Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9240-9513

Трушина Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5820-1759

Лепехова Анфиса Александровна, кандидат медицинских наук доцент кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-4365-3090

Фомин Виктор Викторович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор проректор по инновационной и клинической деятельности, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-2682-4417

Trushina Olga Iu., PhD, Professor at the Department of Intermediate Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5820-1759

Lepekhova Anfisa A., PhD, Associate Professor at the V. A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; ORCID 0000-0002-4365-3090

Fomin Viktor V., PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Innovation and Clinical Activities, Head of the Department of Intermediate Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; ORCID 0000-0002-2682-4417

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kubanov A.A., Bogdanova E.E. Epidemiology of psoriasis among the elderly population and volume of specialized medical care provided to patients with psoriasis in the Russian Federation in 2010–2019. Vestn Dermatol Venerol. 2020; 96: 7–18. doi:10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18.

2. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci. 2019; 20: 1475. doi:10.3390/ijms20061475.

3. Andújar I., Esplugues J.V., García-Martínez P. Looking beyond the Skin: Pathophysiology of Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis and the Protective Role of Biologics. Pharmaceuticals. 2022; 15: 1101. doi:10.3390/PH15091101.

4. Liu L., Cui S., Liu M., Huo X., Zhang G., Wang N. Psoriasis Increased the Risk of Adverse Cardiovascular Outcomes: A New Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Study. Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 1–12 doi:10.3389/fcvm.2022.829709.

5. Gonzalez-Cantero A., Reddy A.S., Dey A.K., Gonzalez-Cantero J., Munger E., Rodante J., Sanchez-Moya A.I., Perez-Hortet C., et al. Underperformance of clinical risk scores in identifying imaging-based high cardiovascular risk in psoriasis: results from two observational cohorts. Eur J Prev Cardiol. 2022; 29: 591–598. doi:10.1093/eurjpc/zwaa033.

6. Mw D., Hajdarbegovic B.E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. Psoriasis: Targets and Therapy. 2017; 7: 87–94. doi:10.2147/PTT.S126727.

7. Свечникова Е.В., Моржанаева М.А., Щепкина Е.В. Оценка затрат на лечение псориаза средних и тяжелых форм при коморбидных патологиях. Вестник медицинского института непрерывного образования. 2024; 4: 117–122. doi: 10.36107/2782-1714_2024-4-2-107-116.

8. Zhao S.S., Yiu Z.Z.N., Barton A., Bowes J. Association of Lipid-Lowering Drugs With Risk of Psoriasis: A Mendelian Randomization Study. JAMA Dermatol. 2023; 159: 275–280. doi:10.1001/JAMADERMATOL.2022.6051.

9. Клинические рекомендации по ведению больных псориазом. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», https://www.rodv.ru/upload/iblock/aa2/aa20a2fc65b13df3899140167777092d.pdf (2023).

10. Rungapiromnan W., Mason K.J., Lunt M., McElhone K., Burden A.D., Rutter M.K., Warren R.B., Griffiths C.E.M.,

Ashcroft D.M.; BADBIR Study Group. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriasis receiving biologic therapies: a prospective cohort study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020; 34: 769–778. doi:10.1111/jdv.16018.

11. Rungapiromnan W., Yiu Z.Z.N., Warren R.B., Griffiths C.E.M., Ashcroft D.M. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol. 2017; 176: 890–901. doi:10.1111/BJD.14964.

12. Terui H., Asano Y. Biologics for Reducing Cardiovascular Risk in Psoriasis Patients. J Clin Med. 12. Epub ahead of print 1 February 2023. doi:10.3390/JCM12031162.

13. Elnabawi Y.A., Dey A.K., Goyal A., Groenendyk J.W., Chung J.H., Belur A.D., Rodante J., Harrington C.L., et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. Cardiovasc Res. 2019; 115: 721–728. doi:10.1093/CVR/CVZ009.

14. Schüler R., Brand A., Klebow S., Wild J., Veras F.P., Ullmann E., Roohani S., Kolbinger F., et al. Antagonization of IL-17A Attenuates Skin Inflammation and Vascular Dysfunction in Mouse Models of Psoriasis. J Invest Dermatol. 2019; 139: 638–647. doi:10.1016/J.JID.2018.09.021.

15. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J.,et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 2017; 377: 1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.

16. Abbas A., Gregersen I., Holm S., Daissormont I., Bjerkeli V., Krohg-Sørensen K., Skagen K.R., Dahl T.B., et al. Interleukin 23 levels are increased in carotid atherosclerosis: possible role for the interleukin 23/interleukin 17 axis. Stroke. 2015; 46: 793–799. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006516.

17. Subramanian M., Thorp E., Tabas I. Identification of a non-growth factor role for GM-CSF in advanced atherosclerosis: promotion of macrophage apoptosis and plaque necrosis through IL-23 signaling. Circ Res. 2015; 116: e13–e24 doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.304794.

18. Madhur M.S., Funt S.A., Li L., Vinh A., Chen W., Lob H.E., Iwakura Y., Blinder Y., Rahman A., Quyyumi A.A., Harrison D.G. Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein e-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011; 31: 1565–1572 doi:10.1161/ATVBAHA.111.227629.

19. Ryan C., Leonardi C.L., Krueger J.G., Kimball A.B., Strober B.E., Gordon K.B., Langley R.G., de Lemos J.A., Daoud Y., et al. Association Between Biologic Therapies for Chronic Plaque Psoriasis and Cardiovascular Events: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. JAMA. 2011; 306: 864–871 doi:10.1001/JAMA.2011.1211.

20. Madhur M.S., Lob H.E., McCann L.A., Iwakura Y., Blinder Y., Guzik T.J., Harrison D.G. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. Hypertension. 2010; 55: 500–507 doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145094.

21. Российское кардиологическое общество (РКО). Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации, 2022. 138.

22. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации, 2022. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/Proekt_2023_SIBS.pdf (дата обращения 20.02.2025)

23. Российское кардиологическое общество (РКО). Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации, 2023. Режим доступа: https://cardioc.ru/spetsialistam/klinicheskie-rekomendatsii/2023/2023_narusheniya_lo.pdf (дата обращения 20.02.2025)

24. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: Estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. Eur Heart J. 2021; 42: 2455–2467 doi:10.1093/eurheartj/ehab312.

25. Кузьмина О.А., Миронова О.Ю., Лепехова А.А., Фомин В.В. Распространенность артериальной гипертензии среди больных псориазом в клинической практике. Consilium Medicum. 2022;24(10):763-766. doi: 10.26442/20751753.2022.10.201926

26. Holmes M.V., Millwood I.Y., Kartsonaki C., Hill M.R., Bennett D.A., Boxall R., Guo Y., Xu X., et al. Lipids, Lipoproteins, and Metabolites and Risk of Myocardial Infarction and Stroke. J Am Coll Cardiol. 2018; 71: 620 doi:10.1016/J.JACC.2017.12.006.

27. El Khoudary S.R., Shields K.J., Janssen I., Hanley C., Budoff M.J., Barinas-Mitchell E., Everson-Rose S.A., Powell L.H., Matthews K.A. Cardiovascular fat, menopause, and sex hormones in women: The SWAN cardiovascular fat ancillary study. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 3304–3312 doi:10.1210/JC.2015-2110.

28. Barbieri J.S., Beidas R.S., Gondo G.C., Fishman J., Williams N.J., Armstrong A.W., Ogdie A.R., Mehta N., Gelfand J.M. Analysis of Specialist and Patient Perspectives on Strategies to Improve Cardiovascular Disease Prevention Among Persons With Psoriatic Disease. JAMA Dermatol. 2022;158(3):252-259. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.4467.

REFERENCES

1. Kubanov A.A., Bogdanova E.E. Epidemiology of psoriasis among the elderly population and volume of specialized medical care provided to patients with psoriasis in the Russian Federation in 2010–2019. Vestn Dermatol Venerol. 2020; 96: 7–18. doi:10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18.

2. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci. 2019; 20: 1475. doi:10.3390/ijms20061475.

3. Andújar I., Esplugues J.V., García-Martínez P. Looking beyond the Skin: Pathophysiology of Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis and the Protective Role of Biologics. Pharmaceuticals. 2022; 15: 1101. doi:10.3390/PH15091101.

4. Liu L., Cui S., Liu M., Huo X., Zhang G., Wang N. Psoriasis Increased the Risk of Adverse Cardiovascular Outcomes: A New Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Study. Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 1–12 doi:10.3389/fcvm.2022.829709.

5. Gonzalez-Cantero A., Reddy A.S., Dey A.K., Gonzalez-Cantero J., Munger E., Rodante J., Sanchez-Moya A.I., Perez-Hortet C., et al. Underperformance of clinical risk scores in identifying imaging-based high cardiovascular risk in psoriasis: results from two observational cohorts. Eur J Prev Cardiol. 2022; 29: 591–598. doi:10.1093/eurjpc/zwaa033.

6. Mw D., Hajdarbegovic B.E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. Psoriasis: Targets and Therapy. 2017; 7: 87–94. doi:10.2147/PTT.S126727.

7. Svechnikova E.V., Morzhanaeva M.A., Shchepkina E.V. Estimating Treatment Costs for Moderate and Severe Psoriasis With Comorbidities. Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. 2024; 4: 117–122. doi: 10.36107/2782-1714_2024-4-2-107-116 (In Russian)

8. Zhao S.S., Yiu Z.Z.N., Barton A., Bowes J. Association of Lipid-Lowering Drugs With Risk of Psoriasis: A Mendelian Randomization Study. JAMA Dermatol. 2023; 159: 275–280. doi:10.1001/JAMADERMATOL.2022.6051.

9. Клинические рекомендации по ведению больных псориазом. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», https://www.rodv.ru/upload/iblock/aa2/aa20a2fc65b13df3899140167777092d.pdf (2023).

10. Rungapiromnan W., Mason K.J., Lunt M., McElhone K., Burden A.D., Rutter M.K., Warren R.B., Griffiths C.E.M., Ashcroft D.M.; BADBIR Study Group. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriasis receiving biologic therapies: a prospective cohort study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020; 34: 769–778. doi:10.1111/jdv.16018.

11. Rungapiromnan W., Yiu Z.Z.N., Warren R.B., Griffiths C.E.M., Ashcroft D.M. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol. 2017; 176: 890–901. doi:10.1111/BJD.14964.

12. Terui H., Asano Y. Biologics for Reducing Cardiovascular Risk in Psoriasis Patients. J Clin Med. 12. Epub ahead of print 1 February 2023. doi:10.3390/JCM12031162.

13. Elnabawi Y.A., Dey A.K., Goyal A., Groenendyk J.W., Chung J.H., Belur A.D., Rodante J., Harrington C.L., et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. Cardiovasc Res. 2019; 115: 721–728. doi:10.1093/CVR/CVZ009.

14. Schüler R., Brand A., Klebow S., Wild J., Veras F.P., Ullmann E., Roohani S., Kolbinger F., et al. Antagonization of IL-17A Attenuates Skin Inflammation and Vascular Dysfunction in Mouse Models of Psoriasis. J Invest Dermatol. 2019; 139: 638–647. doi:10.1016/J.JID.2018.09.021.

15. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J.,et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 2017; 377: 1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.

16. Abbas A., Gregersen I., Holm S., Daissormont I., Bjerkeli V., Krohg-Sørensen K., Skagen K.R., Dahl T.B., et al. Interleukin 23 levels are increased in carotid atherosclerosis: possible role for the interleukin 23/interleukin 17 axis. Stroke. 2015; 46: 793–799. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006516.

17. Subramanian M., Thorp E., Tabas I. Identification of a non-growth factor role for GM-CSF in advanced atherosclerosis: promotion of macrophage apoptosis and plaque necrosis through IL-23 signaling. Circ Res. 2015; 116: e13–e24 doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.304794.

18. Madhur M.S., Funt S.A., Li L., Vinh A., Chen W., Lob H.E., Iwakura Y., Blinder Y., Rahman A., Quyyumi A.A., Harrison D.G. Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein e-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011; 31: 1565–1572 doi:10.1161/ATVBAHA.111.227629.

19. Ryan C., Leonardi C.L., Krueger J.G., Kimball A.B., Strober B.E., Gordon K.B., Langley R.G., de Lemos J.A., Daoud Y., et al. Association Between Biologic Therapies for Chronic Plaque Psoriasis and Cardiovascular Events: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. JAMA. 2011; 306: 864–871 doi:10.1001/JAMA.2011.1211.

20. Madhur M.S., Lob H.E., McCann L.A., Iwakura Y., Blinder Y., Guzik T.J., Harrison D.G. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. Hypertension. 2010; 55: 500–507 doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145094.

21. Российское кардиологическое общество (РКО). Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации, 2022. 138.

22. Rossijskoe kardiologicheskoe obshhestvo (RKO). Stabil'naja ishemicheskaja bolezn' serdca. Klinicheskie rekomendacii, 2022. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/Proekt_2023_SIBS.pdf (accessed 20.02.2025) (In Russian)

23. Rossijskoe kardiologicheskoe obshhestvo (RKO). Narushenija lipidnogo obmena. Klinicheskie rekomendacii, 2023. Available at: https://cardioc.ru/spetsialistam/klinicheskie-rekomendatsii/2023/2023_narusheniya_lo.pdf (accessed 20.02.2025) (In Russian)

24. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: Estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. Eur Heart J. 2021; 42: 2455–2467 doi:10.1093/eurheartj/ehab312.

25. Kuzmina O.A., Mironova O.Iu., Lepekhova A.A., Fomin V.V. The prevalence of hypertension among patients with psoriasis in clinical practice. Consilium Medicum. 2022; 24: 763–766 doi:10.26442/20751753.2022.10.201926. (In Russian)

26. Holmes M.V., Millwood I.Y., Kartsonaki C., Hill M.R., Bennett D.A., Boxall R., Guo Y., Xu X., et al. Lipids, Lipoproteins, and Metabolites and Risk of Myocardial Infarction and Stroke. J Am Coll Cardiol. 2018; 71: 620 doi:10.1016/J.JACC.2017.12.006.

27. El Khoudary S.R., Shields K.J., Janssen I., Hanley C., Budoff M.J., Barinas-Mitchell E., Everson-Rose S.A., Powell L.H., Matthews K.A. Cardiovascular fat, menopause, and sex hormones in women: The SWAN cardiovascular fat ancillary study. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 3304–3312 doi:10.1210/JC.2015-2110.

28. Barbieri J.S., Beidas R.S., Gondo G.C., Fishman J., Williams N.J., Armstrong A.W., Ogdie A.R., Mehta N., Gelfand J.M. Analysis of Specialist and Patient Perspectives on Strategies to Improve Cardiovascular Disease Prevention Among Persons With Psoriatic Disease. JAMA Dermatol. 2022;158(3):252-259. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.4467.

Для цитирования: *Кузьмина О.А., Трушина О. Ю., Лепехова А.А., Фомин В.В. Терапия сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 11-19. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-11-19*

To cite: *Kuzmina O.A., Trushina O.Iu., Lepekhova A.A., Fomin V.V. Treatment of cardiovascular diseases in patients with psoriasis in real clinical practice. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 11-19. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-11-19*

УДК 616.127-005.4+616.13-007.271]:576.316.24
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-21-31

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР И ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Ю.О. Останина, Д.А. Яхонтов, Д.С. Шило

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный просп., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Представленная взаимосвязь длины теломер и факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и пограничными стенозами коронарных артерий с метаболическими факторами риска (сахарный диабет и ожирение) или без таковых указывает на сложность и многогранность механизмов развития заболевания у данной категории больных.

Цель	Выявить взаимосвязь длины теломер и факторов сердечно-сосудистого риска у больных с различными клиническими фенотипами ишемической болезни сердца (ИБС) с пограничными стенозами коронарных артерий (КА).
Материалы и методы	В исследовании участвовал 201 пациент со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. Помимо общеклинического обследования оценены маркеры системного воспаления и стабильности атеросклеротической бляшки. Выполнены такие инструментальные методы, как ЭКГ, УЗИ сердца, сосудов шеи, коронароангиография. Методом сфигмоманометрии определены показатели сосудистой жесткости, оценены когнитивные функции и наличие синдрома раннего сосудистого старения. Относительная длина теломер (ОДТ) определена с помощью ПЦР в реальном времени. Статистический анализ проведен с использованием программы RStudio. Попарные ассоциации между двумя непрерывными переменными оценены путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена, между другими типами переменных – с помощью бисериальных коэффициентов корреляции. Различие считали статистически значимым при $p < 0,05$.
Результаты	Выделены три наиболее значимых клинических фенотипа стабильной ИБС с пограничными стенозами КА: стабильная ИБС без сахарного диабета (СД) и ожирения – 71 (35,3%) пациент, стабильная ИБС и СД 2-го типа – 51 (25,4%) пациент, стабильная ИБС с фенотипом метаболически нездорового ожирения – 79 (39,3%) пациентов. В группе пациентов с фенотипом стабильной ИБС без СД и метаболически нездорового ожирения показатель ОДТ положительно коррелировал с индексом аугментации ($p = 0,036$) и отрицательно – с количеством баллов по шкале MMSE ($p = 0,045$), с уровнем ИЛ-1 ($p = 0,022$) и ММП-9 ($p = 0,040$). В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и СД выявлены отрицательные корреляционные связи ОДТ с уровнем общего холестерина ($p < 0,001$), липопротеидами низкой плотности ($p = 0,001$), наличием поражения правой коронарной артерии ($p = 0,025$), концентрацией ММП-9 ($p = 0,035$), толщиной эпикардиальной жировой клетчатки ($p = 0,044$), уровнем микроРНК-208а ($p < 0,001$), положительные – с возрастом развития инфаркта миокарда ($p = 0,023$), значениями мочевины крови ($p = 0,005$) и уровнем микроРНК-21 ($p = 0,019$). В группе пациентов с фенотипом стабильной ИБС и метаболически нездорового ожирения показатели ОДТ положительно коррелировали с наличием поражения передней нисходящей ($p = 0,018$) и правой коронарной ($p = 0,018$) артерий.
Заключение	Выявленные корреляционные связи ОДТ с различными факторами сердечно-сосудистого риска указывают на сложность механизмов развития ИБС с пограничными стенозами КА.

Для корреспонденции: *Юлия Олеговна Останина, julia679@yandex.ru; адрес: Красный просп., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091*
Corresponding author: *Yuliya O. Ostanina, julia679@yandex.ru, address: 52, Krasny Ave., Novosibirsk, Russian Federation 630091*

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца • Пограничные стенозы коронарных артерий • Теломеры

Поступила в редакцию: *23.12.2024;* ***поступила после доработки:*** *17.01.2025;* ***принята к печати:*** *20.02.2025*

TELOMERE LENGTH AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS RELATIONSHIP IN CORONARY ARTERY DISEASE WITH BORDERLINE CORONARY ARTERY STENOSIS PATIENTS

Yu.O. Ostanina, D.A. Yakhontov, D.S. Shilo

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", 52, Krasny Ave., Novosibirsk, Russian Federation 630091

Highlights

• Telomere length and cardiovascular risk factors relationship in stable coronary artery disease patients with borderline coronary arteries stenosis with and without metabolic risk factors (diabetes mellitus and obesity) indicate complex and various mechanisms of coronary artery disease development in this category patients.

Aim To identify the relationship between telomere length and cardiovascular risk factors in patients with different clinical phenotypes of coronary artery disease (CAD) with borderline stenosis of the coronary arteries (CA).

Methods The study included 201 patients with stable angina 1–3 class and borderline (50–70%) CA stenosis. Patients underwent physical examination, clinical and biochemical blood tests, assessment of systemic inflammation markers and atherosclerotic plaque stability, genetic markers (relative telomere length (RTL) was determined by real-time PCR), instrumental studies (ECG, ultrasound of the heart, neck vessels, coronary angiography, determination of stiffness markers, moreover, cognitive functions and the presence of early vascular aging (EVA) were assessed. Statistical calculations were performed using the RStudio program. Pairwise associations between two continuous variables were investigated by calculating Spearman`s correlation coefficients, between other types of variables it was investigated by using biserial correlation coefficients. Testing of statistical hypotheses was performed at a critical significance level of $p = 0.05$, i.e. the difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results The 1st group consisted of patients with stable CAD phenotype without diabetes mellitus (DM) and obesity (71 (35.3%) patients), the 2nd group consisted of patients with stable CAD phenotype and type 2 DM (51 (25.4%) patients), the 3rd group consisted of patients with stable CAD phenotype and metabolically unhealthy obesity phenotype (MUO) (79 (39.3%) patients). When assessing the correlation relationships in the group of patients with the stable CAD phenotype without DM and MUO, the telomere length (TL) indicator correlated positively with the augmentation index ($p = 0.036$) and negatively with the number of points on the MMSE scale ($p = 0.045$), with the level of IL-1 ($p = 0.022$), with the level of MMP-9 ($p = 0.040$). In the group of patients with the stable CAD phenotype and diabetes mellitus, negative correlations were found between the TL and the levels of TC ($p < 0.001$), LDL ($p = 0.001$), the presence of right coronary artery (RCA) lesion ($p = 0.025$), the level of MMP-9 ($p = 0.035$), tEAT ($p = 0.044$) and the level of micro-RNA-208a ($p < 0.001$) and positive correlations with the age of myocardial infarction ($p = 0.023$), the level of blood urea ($p = 0.005$) and the level of micro-RNA-21 ($p = 0.019$). In the group of patients with the stable CAD phenotype and MNF, the TL indicators positively correlated with the presence of lesion of the anterior descending artery ($p = 0.018$) and RCA ($p = 0.018$).

Conclusion The revealed correlation relationships of TL with various cardiovascular risk factors indicate complex mechanisms of development of coronary artery disease with borderline stenosis of the coronary arteries.

Keywords Coronary artery disease • Borderline stenosis of coronary arteries • Telomeres

Received: *23.12.2024;* ***received in revised form:*** *07.01.2025;* ***accepted:*** *20.02.2025*

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца
КА – коронарные артерии
ОДТ – относительная длина теломер
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СД – сахарный диабет

Введение

Атеросклероз является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС). Пограничный (50–70%) стеноз коронарных артерий (КА) встречается примерно у 35–45% больных ИБС [1]. При этом отсутствие гемодинамически значимого поражения КА не защищает пациентов от развития как стабильной ИБС, так и острого коронарного синдрома [1]. Повышенный уровень глюкозы, дислипидемия и другие метаболические нарушения принимают непосредственное участие в патогенезе атеросклероза практически на каждом этапе атерогенного процесса, а хроническое воспаление рассматривается как один из ключевых факторов развития атеросклероза и присутствует с самых ранних стадий его формирования. [2]. Старение, дегенеративные заболевания и стресс являются потенциальными регуляторами относительной длины теломер (ОДТ). Как и в случае процесса старения, атеросклероз, сахарный диабет (СД) и инсулинорезистентность тесно связаны с укорочением теломер [3], поэтому определение ОДТ как генетического маркера раннего старения может рассматриваться как потенциальный биомаркер ИБС [4]. Показано, что укорочение теломер и снижение теломеразной активности тесно связаны с увеличением количества медиаторов воспаления и большей восприимчивостью к окислительному повреждению [5]. Повышенная скорость укорочения теломер за счет окислительного повреждения ДНК идентифицирована в циркулирующих эндотелиальных прогениторных клетках в том числе у больных ИБС с метаболическими нарушениями. Окислительное повреждение ДНК приводит к ускорению эндотелиальной дисфункции, способствуя развитию и прогрессированию ИБС и других атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Ожирение и СД ускоряют процессы старения и способствуют укорочению теломер [7].

Цель исследования – выявить взаимосвязь длины теломер и факторов сердечно-сосудистого риска у больных с различными клиническими фенотипами ишемической болезни сердца с пограничными стенозами коронарных артерий.

Материалы и методы

В исследовании участвовал 201 пациент со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА (138 мужчин, 68,7% (средний возраст 57,0 [52,25; 60,0] лет), и 63 женщины, 31,3% (средний возраст 58,0 [54,3; 60,0] лет). Исследование проведено в ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» с 2020 г. по 2023 г. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 129 от 30.11.2020). Критерии включения: больные стабильной ИБС (стабильная стенокардия 1–3-го функционального класса, инфаркт миокарда, перенесенный более 6 мес. назад) молодого и среднего возраста с пограничными (50–70%) стенозами КА [8], наличие подписанного добровольного информированного согласия. Критерии невключения: инфаркт миокарда и острый коронарный синдром давностью менее 6 мес., стенокардия напряжения 4-го функционального класса, гемодинамически значимые (> 70%) стенозы КА по данным коронароангиографии, оперативное вмешательство на коронарных артериях в анамнезе, онкологические заболевания в активной форме, аутоиммунные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные заболевания, психические заболевания, семейная гиперхолестеринемия, сердечная недостаточность с умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса, среднетяжелое и тяжелое течение ковидной инфекции в анамнезе, СД 1-го типа и инсулинопотребный СД 2-го типа. Дизайн исследования: описательное контролируемое исследование трех параллельных групп.

Помимо общеклинического обследования были оценены маркеры системного воспаления и стабильности атеросклеротической бляшки (вчСРБ, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-альфа, МСР-1, VEGF, цистатин С, ММП-9), генетические маркеры (относительная длина теломер, микроРНК-21, микроРНК-133а, микроРНК-208а, микроРНК-499а). Инструментальные исследования включали ЭКГ, УЗИ сердца с определением толщины эпикардиальной жировой ткани и сосудов шеи, коронароангиографию, определение жесткости сосудистой

стенки (сердечно-лодыжечный сосудистый и лодыжечно-плечевой индексы, индекс аугментации). Когнитивные функции оценены с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) и краткой шкалы оценки когнитивного статуса Mini-Mental State Examination (MMSE). В соответствии с ранее предложенными критериями определено наличие синдрома раннего сосудистого старения [9].

Определение относительной длины теломер. Забор крови для выделения тотальной ДНК производили натощак, в том числе до приема препаратов. В пробирку с ЭДТА забирали 5 мл крови, взятой из вены пациента. Хранение осуществляли не более 2 нед. в стандартной морозильной камере при температуре –20 °С, далее с хладагентом доставляли в низкотемпературный холодильник (–70 °С) в лабораторию молекулярных механизмов патологических процессов ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».

Выделение ДНК. Образцы крови размораживали и отбирали 200 мкл для дальнейшего анализа. Для избавления от эритроцитов образцы дважды обрабатывали буфером для лизиса (155 мМ NH4Cl, 10 мМ KHCO3, 0,10 мМ EDTA) в соотношении 1 : 10 в течение 10 мин, центрифугировали 1 500 g в течение 5 мин при комнатной температуре. Полученный осадок растворяли в 400 мкл фосфатно-солевого буфера и далее выделяли ДНК стандартным фенол-хлороформным методом. Концентрацию ДНК в полученных образцах оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США).

Полимеразная цепная реакция с детекцией в режиме реального времени. Оценку относительной длины теломер проводили методом монохромного мультиплекса с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (monochrome multiplex quantitative PCR, MMQPCR). Праймеры для определения относительной длины теломер были подобраны на консервативные теломерные повторы, поэтому число сайтов посадки для праймеров снижалось при уменьшении длины теломер. В качестве нормализатора использовали гены альбумина, представленные в геноме человека единственной копией. Праймеры, использованные в работе, синтезированы в компании «Биоссет» (Новосибирск, Россия) (табл. 1).

Реакцию проводили одновременно с праймерами на теломерные повторы и однокопийный ген в одной реакции. ПЦР-реакцию выполняли с использованием набора «БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue» («Биолабмикс», Россия). Реакционная смесь состояла из 20 нг геномной ДНК, 12,5 мкл ПЦР буфера, 2 мкл 10 нМ праймеров на теломеры, 2 мкл 10 нМ праймеров одного из однокопийных генов и воды до 25 мкл.

Для построения калибровочной кривой использовали образцы ДНК из крови здорового молодого мужчины 25 лет, кривую строили по 5 точкам с трехкратным разведением (150, 50, 16,7, 5,55 и 1,85 нг на точку). Эффективность реакции ПЦР для каждой пары праймеров составляла 108–113%. ПЦР-реакцию ставили в двух повторах. Реакцию проводили на амплификаторе C1000 Touch CFX96 (Bio-Rad, США).

Параметры реакции были адаптированы в соответствии с особенностями используемого буфера для ПЦР. ПЦР-реакция состояла из следующих стадий: 15 мин на 95 °С; 2 цикла: 15 с на 94 °С, 5 с на 49 °С; 32 цикла: 15 с на 94 °С, 10 с на 62 °С, 15 с на 63 °С со снятием сигнала (для теломер на ранних циклах выхода сигнал от однокопийных генов не превышает порога детекции), 10 с на 80 °С, 15 с на 84 °С со снятием сигнала (для однокопийных генов на данной температуре ампликон с теломерного района полностью расплавлен). В конце амплификации оценивали кривую плавления для контроля неспецифической амплификации.

С помощью программы CFX Manager получали усредненные значения циклов выхода каждого образца. С помощью программы MS Excel строили калибровочные кривые на основе циклов выхода стандартной ДНК (образца ДНК, используемого для построения калибровочной кривой) и высчитывали линии тренда двух кривых для каждого планшета – отдельно для теломер и однокопийного гена. Вычисляли отношение T / S (telomere / single copy gene), где T – количество нанограммов стандартной ДНК, которое соответствует циклу выхода экспериментального образца для теломер, S – количество нанограммов стандартной ДНК, которое соответствует циклу выхода экспериментального образца для однокопийного гена. Средняя длина теломер образцов с T / S > 1,0 была больше, чем у стандарта ДНК, средняя длина теломер образцов с

Таблица 1. Последовательность праймеров
Table 1. Primers sequence

Ген / Gene	Праймеры / Primers	Последовательность 5'– 3' / Sequence 5' – 3'
Теломеры / Telomeres	Прямой / Forward	ACACTAAGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTAGTGT
	Обратный / Reverse	TGTTAGGTATCC CTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTAACA
Альбумин / Albumin	Прямой / Forward	CGGCGGCGGGCGGCGCGGGCTGGGCGGAAATGCTGCACAGAATCCTTG
	Обратный / Reverse	GCCCGGCCCGCCGCGCCCGTCCCGCCGGAAAAGCATGGTCGCCTGTT

T / S < 1,0 – меньше, чем у стандартна ДНК. Единица измерения – условные единицы (у. е.).

Статистический анализ

Все статистические расчеты проведены в программе RStudio, версия 2022.07.2 + 576 (Posit Software, США), на языке R, версия 4.1.3 (The R Foundation, Австрия). Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] (МЕД [Q1; Q3]) для непрерывных данных, количества событий и частоты [95% доверительного интервала частоты] (95% ДИ) для бинарных данных с вычислением границ ДИ по формуле Уилсона. Непрерывные показатели проверены на нормальность критерием Шапиро – Уилка и на гомоскедастичность F-критерием Фишера, в итоге для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений непрерывных показателей в сравниваемых группах использован непараметрический U критерий Манна – Уитни. Для сравнения бинарных показателей применен точный критерий Фишера. Попарные ассоциации между двумя непрерывными переменными исследованы путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена, между другими типами переменных – с помощью бисериальных коэффициентов корреляции. Различие считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

На основании клинико-анамнестических данных выделены три наиболее значимых клинических фенотипа стабильной ИБС с пограничными стенозами КА: стабильная ИБС без СД и ожирения – 71 (35,3%) пациент, в том числе 55 (77,5%) мужчин и 16 (22,5%) женщин); стабильная ИБС и СД 2-го типа – 51 (25,4%) пациент, в том числе 26 (51,0%) мужчин и 25 (49,0%) женщин; стабильная ИБС и метаболически нездоровый тип ожирения – 79 (39,3%) пациентов, в том числе 57 (72,2%) мужчины и 22 (27,8%) женщины. Различия в индексе массы тела соответствовали распределению по группам. По частоте и возрасту развития артериальной гипертензии группы не различались, однако длительность гипертонического анамнеза была наименьшей у больных с фенотипом стабильной ИБС без СД и метаболически нездоровым типом ожирения (7,00 [2,00; 10,50] против 10,00 [5,00; 17,50] лет в группе с фенотипом ИБС и СД, $p = 0,005$, и 9,00 [5,00; 15,00] лет в группе с метаболически нездоровым типом ожирения, $p = 0,032$). Группы не различались по частоте наличия хронических сердечной недостаточности и болезни почек. Диагноз ИБС у всех был подтвержден клиническими проявлениями, наличием положительного нагрузочного теста или визуализирующими методиками (стресс-ЭхоКГ, сцинтиграфия). По возрасту дебюта, длительности течения ИБС и частоте перенесенного инфаркта миокарда больные с различными фенотипами не различались. Различия определены только в частоте приема статинов, что является важным с позиции оценки показателей липидного спектра. Так, пациенты с фенотипом стабильной ИБС и СД достоверно чаще принимали статины в течение года, предшествующего включению в исследование (68,6 [55,0; 79,7] % против 46,5 [35,4; 58,0] % в группе без СД и метаболически нездорового типа ожирения, $p = 0,017$, и 44,3 [33,9; 55,3] % в группе с метаболически нездоровым типом ожирения, $p = 0,007$) (табл. 2).

При оценке корреляционных связей в группе больных с фенотипом стабильной ИБС без СД и метаболически нездоровым типом ожирения показатель ОДТ положительно коррелировал с индексом аугментации ($r = 0,25$; $p = 0,036$) и отрицательно – с количеством баллов по шкале MMSE ($r = –0,24$; $p = 0,045$), с уровнем ИЛ-1 ($r = –0,27$; $p = 0,022$), с уровнем ММП-9 ($r = –0,24$; $p = 0,040$). В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и СД выявлены отрицательные корреляционные связи ОДТ с уровнем общего холестерина ($r = –0,54$; $p < 0,001$) и липопротеидов низкой плотности ($r = –0,44$; $p = 0,001$), наличием поражения правой коронарной артерии ($r = –0,47$; $p = 0,025$), уровнем ММП-9 ($r = –0,3$; $p = 0,035$), толщиной эпикардиальной жировой клетчатки ($r = –0,28$; $p = 0,044$), уровнем микроРНК-208а ($r = –0,51$; $p < 0,001$), положительные – с возрастом развития инфаркта миокарда ($r = 0,74$; $p = 0,023$), уровнем мочевины крови ($r = 0,39$; $p = 0,005$) и уровнем микроРНК-21 ($r = 0,33$; $p = 0,019$). В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и метаболически нездоровым типом ожирения показатели ОДТ положительно коррелировали с наличием поражения передней нисходящей артерии ($r = 0,51$; $p = 0,018$) и правой коронарной артерии ($r = 0,51$; $p = 0,018$) (табл. 3).

Обсуждение

Повышенная скорость укорочения теломер за счет окислительного повреждения ДНК идентифицирована в циркулирующих эндотелиальных прогениторных клетках у больных ИБС, в том числе с метаболическими нарушениями [6]. Окислительное повреждение ДНК и хроническое воспаление являются ведущими механизмами ускорения эндотелиальной дисфункции наряду с воздействием традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, способствуя развитию и прогрессированию ИБС [10, 11]. Доказана связь ОДТ с воспалением, толщиной эпикардиальной жировой клетчатки, показателями гликемии, уровнем артериального давления, а также лабораторными и инструментальными маркерами жесткости сосудистой стенки [12]. Полученные нами данные позволили оценить влия-

Таблица 2. Характеристика больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с различными фенотипами
Table 2. Characteristics of patients with stable coronary artery disease and borderline coronary artery stenoses with different clinical phenotypes

Показатель / Parameter	1-я группа (ИБС без СД и МНФО) / Group 1 (CAD without DM and MUO), n = 71	2-я группа (ИБС с СД) / Group 2 (CAD with MUO), n = 51	3-я группа (ИБС с МНФО без СД) / Group 3 (CAD with MUO without DM), n = 79
Возраст, лет / Age, years, МЕД [Q1; Q3]	60,00 [51,50; 66,00]	60,00 [57,00; 62,50]	59,00 [53,00; 63,50]
ИМТ / BMI, МЕД [Q1; Q3]	26,80 [24,70; 28,40]*	30,10 [27,12; 35,00]*	33,28 [31,53; 35,50]*
АГ / AH, n (%) [95% ДИ / CI]	67 (94,4) [86,4; 97,8]	50 (98,0) [89,7; 99,7]	76 (96,2) [89,4; 98,7]
Возраст манифестации АГ, лет / Age of detection of AH, years, МЕД [Q1; Q3]	50,00 [45,00; 56,50]	50,00 [40,00; 53,50]	49,00 [42,00; 52,25]
Длительность АГ, лет / Length of AH, years, МЕД [Q1; Q3]	7,00 [2,00; 10,50]**	10,00 [5,00; 17,50]	9,00 [5,00; 15,00]
Возраст манифестации ИБС, лет / Age of detection of CAD, МЕД [Q1; Q3]	55,00 [48,50; 61,50]	58,00 [52,00; 61,00]	55,00 [50,00; 61,00]
Длительность ИБС, лет / Length of CAD, years, МЕД [Q1; Q3]	2,00 [1,00; 5,00]	2,00 [1,00; 5,00]	2,00 [1,00; 5,50]
ПИКС / PICS, n (%) [95% ДИ / CI]	13 (18,3) [11,0; 28,8]	8 (15,7) [8,2; 28,0]	20 (25,3) [17,0; 35,9]
Возраст развития инфаркта миокарда / Age of development of myocardial infarction, МЕД [Q1; Q3]	61,00 [50,00; 63,00]	55,00 [41,00; 60,00]	52,50 [44,00; 57,00]
ОНМК / Stroke, n (%) [95% ДИ / CI])	2 (2,8) [0,8; 9,8]	4 (7,8) [3,1; 18,5]	4 (5,1) [2,0; 12,3]
ХСН с сохраненной ФВ / CHF with preserved EF, n (%) [95% ДИ / CI]	71 (100,0) [98; 100]	51 (100,0) [97; 100]	79 (100,0) [97; 100]
ХБП / CLD, n (%) [95% ДИ / CI]	67 (94,4) [88,1; 98,5]	51 (100,0) [93,0; 100,0]	77 (97,5) [93,1; 99,8]
Наследственность по ССЗ / Heredity for CVD, n (%) [95% ДИ / CI]	50 (70,4) [59,0; 79,8]	38 (76,0) [62,6; 85,7]	52 (65,8) [54,8; 75,3]
Курение / Smoking, n (%) [95% ДИ / CI]	29 (40,9) [30,2; 52,5]	7 (13,7) [7,0; 26,2]	20 (25,3) [17,0; 35,9]
Прием статинов в течение года, предшествующего включению в исследование / Taking statins during the year preceding inclusion in the study, n (%) [95% ДИ / CI]	33 (46,5) [35,4; 58,0]	35 (68,6) [55,0; 79,7]***	35 (44,3) [33,9; 55,3]

Примечание: *статистически значимое различие показателей: * 1 vs 2: p < 0,001, 1 vs 3: p < 0,001, 2 vs 3: p < 0,001; ** 1 vs 2: p = 0,005, 1 vs 3: p = 0,032; *** 1 vs 2: p = 0,017, 2 vs 3: p = 0,007; АГ – артериальная гипертензия; ДИ – доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; МНФО – метаболически нездоровый тип ожирения; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФВ – фракция выброса; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*
Note: ** statistically significant difference in parameters; * 1 vs 2: p < 0.001;1 vs 3: p < 0.001; 2 vs 3: p < 0.001; ** 1 vs 2: p = 0.005; 1 vs 3: p = 0.032; *** 1 vs 2: p = 0.017; 2 vs 3: p = 0.007; AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease; CHF – chronic heart failure; CI – confidence interval; CLD – chronic lung disease; CVD – cardiovascular diseases; DM – diabetes mellitus; EF – ejection fraction; MUO – metabolically unhealthy obesity; PICS – postinfarction cardiosclerosis; vs – versus.*

Таблица 3. Коэффициенты корреляции ОДТ у больных с различными клиническими фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА
Table 3. Correlation coefficients of RTL in patients with various clinical CAD phenotypes with borderline stenosis CA

Показатель / Parameter	ОДТ (1-я группа) / RTL (group 1)	ОДТ (2-я группа) / RTL (group 2)	ОДТ (3-я группа) / RTL (group 3)
Возраст / Age	–0,03 (0,826)	0,04 (0,791)	–0,1 (0,404)
Индекс массы тела / Body mass index	–0,05 (0,669)	0,05 (0,711)	0,01 (0,925)
Возраст манифестации АГ / Age of detection of AH	0,23 (0,066)	–0,09 (0,518)	–0,08 (0,471)
Длительность АГ / Duration of AH	–0,2 (0,095)	0,06 (0,656)	–0,02 (0,846)
Возраст манифестации ИБС / Age of detection of CAD	0,2 (0,103)	–0,05 (0,747)	–0,21 (0,068)
Длительность ИБС / Duration of CAD	–0,17 (0,161)	0,02 (0,900)	0,15 (0,201)
Возраст развития ИМ / Age of development of MI	–0,39 (0,396)	0,74 (0,023*)	0,36 (0,243)
Длительность терапии АГ / Duration of AH treatment	–0,02 (0,867)	0,08 (0,560)	–0,04 (0,729)
Глюкоза крови / Blood glucose	0,18 (0,134)	0,06 (0,663)	–0,07 (0,548)
Мочевая кислота / Uric acid	0,09 (0,497)	0,11 (0,441)	0,04 (0,744)

Креатинин крови / Blood creatinine	–0,15 (0,247)	–0,03 (0,813)	0,09 (0,465)
Мочевина / Urea	–0,06 (0,670)	0,39 (0,005*)	–0,07 (0,570)
С-реактивный белок / C-reactive protein	–0,06 (0,613)	0,05 (0,715)	–0,13 (0,260)
NTproBNP	0,05 (0,766)	–0,11 (0,495)	–0,15 (0,439)
Общий холестерин / Total cholesterol	0,19 (0,112)	–0,54 (< 0,001*)	–0,16 (0,168)
ЛПВП / HDL	0,2 (0,089)	–0,14 (0,343)	–0,06 (0,576)
ЛПНП / LDL	0,18 (0,133)	–0,44 (0,001*)	–0,13 (0,268)
Триглицериды / Triglycerides	0 (0,995)	–0,16 (0,259)	0,05 (0,673)
ИММЛЖ / LVMMI	0,13 (0,615)	0,11 (0,629)	0,32 (0,130)
Поражение ствола ЛКА / LCA lesion	0,05 (0,834)	0,3 (0,370)	0,24 (0,503)
Поражение ПНА / ADA lesion	–0,06 (0,762)	–0,18 (0,380)	0,51 (0,018*)
Поражение ОВ / Cx lesion	0,38 (0,084)	–0,12 (0,677)	0,3 (0,209)
Поражение ПКА / RCA lesion	0,02 (0,921)	–0,47 (0,025*)	0,43 (0,019*)
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction	0,19 (0,155)	0,24 (0,098)	–0,06 (0,660)
Баллы по шкале HADS (тревога) / HADS (anxiety) scores	–0,02 (0,860)	0,02 (0,893)	0,1 (0,368)
Баллы по шкале HADS (депрессия) / HADS (depression) scores	0 (0,998)	0,08 (0,571)	0,08 (0,486)
Баллы по шкале MMSE / MMSE scores	–0,24 (0,045*)	–0,21 (0,130)	–0,08 (0,506)
Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс / Cardio-ankle vascular index	0,1 (0,432)	–0,09 (0,547)	–0,08 (0,464)
Индекс аугментации / Augmentation index	0,25 (0,036*)	0,14 (0,317)	0,12 (0,313)
Лодыжечно-плечевой индекс / Ankle-brachial index	0,04 (0,772)	0,23 (0,099)	0,13 (0,238)
Скорость распространения пульсовой волны / Pulse wave propagation velocity	–0,01 (0,948)	0,12 (0,404)	0,04 (0,715)
Коэффициент паспортный/биологический возраст / Coefficient passport/ biological age	0,16 (0,192)	–0,13 (0,378)	0,08 (0,459)
ИЛ-1 / IL-1	–0,27 (0,022*)	–0,19 (0,189)	–0,16 (0,146)
ИЛ-6 / IL-6	0,03 (0,819)	–0,13 (0,374)	–0,14 (0,279)
ИЛ-8 / IL-8	0,2 (0,099)	0,19 (0,190)	0,03 (0,806)
ИЛ-10 / IL-10	–0,18 (0,127)	–0,03 (0,811)	–0,1 (0,387)
MCP-1	–0,03 (0,835)	0,21 (0,147)	0,1 (0,394)
ФНО-альфа / TNF-alpha	–0,21 (0,074)	–0,16 (0,260)	0,01 (0,925)
VEGF	–0,07 (0,579)	0,06 (0,654)	0,11 (0,330)
ММП-9 / MMP-9	–0,24 (0,040*)	–0,3 (0,035*)	0,08 (0,508)
тЭЖТ / Epicardial fat thickness	–0,2 (0,098)	–0,28 (0,044*)	0,1 (0,387)
Цистатин С / Cystatin C	–0,04 (0,743)	–0,18 (0,212)	0,04 (0,756)
АПО А / Apo-A	0,01 (0,909)	–0,17 (0,221)	–0,07 (0,515)
АПО В / Apo-B	0,12 (0,315)	0,13 (0,370)	–0,03 (0,789)
микроРНК-21/ microRNA-21	–0,06 (0,611)	0,33 (0,019*)	–0,09 (0,411)
микроРНК-133а / microRNA-133a	–0,08 (0,502)	–0,02 (0,904)	0,01 (0,960)
микроРНК-208а / microRNA-208a	0,14 (0,262)	–0,51 (< 0,001*)	–0,07 (0,527)
микроРНК-499а / microRNA 499a	0,21 (0,083)	0,07 (0,611)	–0,02 (0,890)
Индекс висцерального ожирения / Visceral obesity index	–0,07 (0,589)	0,02 (0,875)	0,14 (0,235)

Примечание: ** статистически значимое различие показателей. АГ – артериальная гипертензия; АПО А1, В – аполипопротеины А1, В; ДИ – доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИЛ – интерлейкин; ИМ – инфаркт миокарда; ИММЛЖ – индекс массы миокарда; ЛКА – левая коронарная артерия; ММП-9 – матричная металлопротеиназа 9; ОВ – огибающая ветвь; ОДТ – относительная длина теломер; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; тЭЖТ – толщина эпикардиальной жировой ткани; ФНО – фактор некроза опухолей; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; HADS – больничная шкала тревоги и депрессии; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; MMSE – краткая шкала оценки психического статуса; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона (В-типа); VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.*

Note: ** statistically significant difference in parameters; ADA – anterior descending artery; AH – arterial hypertension; Apo – apolipoprotein; CAD – coronary artery disease; CI – confidence interval; Cx – circumflex artery; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; HDL – high density lipoproteins; IL – interleukin; LCA – left coronary artery; LDL – low-density lipoproteins; LVMMI – left ventricular myocardial mass index; MCP-1 – Monocyte chemoattractant protein; MI – myocardial infarction; MMP-9 – matrix metaiioproteinase-9; MMSE – Mini-mental state examination; NTproBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; RCA – right coronary artery; RTL – relative telomere length; TNF-alpha – tumor necrosis factor alpha; VEGF – vascular endothelial growth factor.*

ние на ОДТ у больных с различными кинических фенотипами ИБС и пограничными стенозами КА не только хорошо известных факторов. При этом полученные нами результаты не всегда совпадали с данными литературы. Так, в исследовании M. Honkonen (2020) показано, что индекс аугментации преимущественно связан с хронологическим старением, а также со средним значением ОДТ, что позволяет отнести его к маркерам биологического старения [13]. Однако нам удалось проследить взаимосвязь ОДТ и индекса аугментации только у больных с фенотипом стабильной ИБС без метаболически нездорового типа ожирения и СД без отражения общепринятых критериев взаимосвязи. Результаты многих клинических исследований свидетельствуют о том, что ОДТ, показатели жесткости сосудов и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний взаимосвязаны. Артериальная жесткость, лабораторным маркером которой является ММП-9, известная как предиктор раннего старения сосудов, была определена как основной детерминант сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [14–16]. Липидный обмен, по-видимому, играет ключевую роль в регуляции длины теломер. Механизмы, связывающие липиды с ОДТ, давно обсуждаются, но остаются недостаточно изученными. Одним из механизмов, посредством которого метаболизм липидов и жирных кислот может влиять на длину теломер, является окислительный стресс, который считается причиной старения и, как известно, влияет на истощение длины теломер. Накопление жиров связано с окислительным стрессом, который участвует в развитии возраст-ассоциированных заболеваний, характеризующихся в том числе ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией, гипергликемией и резистентностью к инсулину. Эти компоненты связаны с окислительным повреждением на уровне ДНК и липидов, а также с более короткой ОДТ [17].

В аспекте хронического воспаления, одного из ведущих механизмов развития атеросклероза и старения, представляет интерес выявленная корреляционная взаимосвязь провоспалительного ИЛ-1 и ОДТ у больных с фенотипом стабильной ИБС без сопутствующего СД и ожирения, поскольку преобладание воспаления характерно для пациентов с сопутствующей метаболической патологией. Интерлейкин 1, являющийся ключевым медиатором лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии и воспаления у пациентов с ИБС, служит наиболее важными провоспалительным маркером атерогенеза и дестабилизации атеросклеротической бляшки [18]. Полученные данные могут указывать на возможную преобладающую в сравнении с метаболическими нарушениями роль хронического воспаления в развитии процесса старения у данной группы пациентов. Среди лиц с СД и ожирением не выявлено взаимосвязи ОДТ и уровня ИЛ, однако определена отрицательная корреляционная связь между толщиной эпикардиальной жировой клетчатки и ОДТ у пациентов с СД. Толщина эпикардиальной жировой ткани, выступая маркером висцерального ожирения, связана с продукцией провоспалительных цитокинов, что опосредованно подтверждает провоспалительную активность и связь с длиной теломер. Кроме того, генетические исследования и клинические наблюдения указывают на то, что не только потеря защиты теломер в зависимости от репликативного возраста является следствием воспаления, но и укорочение ОДТ также активно способствует воспалению [19].

Специфической терапии замедления укорочения теломер нет. Однако ряд сердечно-сосудистых препаратов, в частности статины, оказывают существенное влияние на снижение скорости укорочения теломер [6, 20]. Применение статинов у лиц как с высоким риском, так и с уже диагностированной ИБС может замедлять укорочение теломер, уменьшая окислительный стресс. Антивозрастной эффект статинов связан с их способностью ингибировать укорочение теломер путем уменьшения прямого или косвенного окислительного повреждения теломерной ДНК, а также с помощью механизма, включающего белки, закрывающие теломеры [6, 20].

Значительный интерес представляет взаимосвязь ОДТ и экспрессии микроРНК. Нами выявлена отрицательная корреляционная корреляция ОДТ с экспрессией микроРНК-208 и положительная – с микроРНК-21 в группе больных с фенотипом стабильной ИБС и СД. Известно, что микроРНК-208 положительно связана с тяжестью ИБС, что указывает на возможность использования ее в ряду потенциальных биомаркеров для оценки тяжести заболевания [21, 22]. В исследовании M. Hortmann (2019) показано, что концентрации микроРНК-21 и микроРНК-208a у больных ИБС не различались в состоянии покоя, на фоне нагрузки и через 2 ч после нагрузки, в то время как концентрация вчСРБ была значительно выше ($p < 0,001$) [23].

Заключение

Определены корреляционные связи ОДТ в зависимости от фенотипа стабильной ИБС с пограничными стенозами КА: нарушения липидного обмена и активности системного воспаления, лабораторные маркеры сосудистой жесткости, атеросклеротическое поражение КА и экспрессия отдельных микроРНК. Полученные результаты указывают на сложные механизмы развития ИБС у больных с пограничными стенозами КА, ассоциированные с атеросклеротическими, воспалительными, метаболическими механизмами, связанными с генетическими аспектами.

Конфликт интересов

Ю.О. Останина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Яхонтов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Шило заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

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

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

Шило Дмитрий Степанович, студент 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-3153-2870

Author Information Form

Ostanina Yuliya O., PhD, Associate Professor at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4810-4795

Yakhontov Davyd A., PhD, Professor at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4735-5178

Shilo Dmitry S., 6th-year Student, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-3153-2870

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хоанг Ч.Х., Лазарев П.В., Майсков В.В., Мерай И.А., Кобалава Ж.Д. Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий: современные подходы к диагностике и лечению. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(6):881-891. doi: 10.20996/1819- 6446-2019-15-6-881-891

2. Poznyak A., Grechko A.V., Poggio P., Myasoedova V.A., Alfieri V., Orekhov A.N. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. Int J Mol Sci. 2020; 21 (5): 1835. doi: 10.3390/ijms21051835

3. Opstad T. B., Kalstad A. A., Holte K. B., Berg T.J., Solheim S., Arnesen H., Seljeflot I. Shorter Leukocyte Telomere Lengths in Healthy Relatives of Patients with Coronary Heart Disease. Rejuvenation Res. 2020; 23 (4): 324–332. doi: 10.1089/rej.2019.2258

4. Yin H., Akawi O., Fox S. A., Li F., O'Neil C., Balint B., Arpino J.M., Watson A., Wong J., Guo L., Quantz M.A., Nagpal A.D., Kiaii B., Chu M.W.A., Pickering J.G. Cardiac-referenced leukocyte telomere length and outcomes after cardiovascular surgery. JACC Basic Transl Sci. 2018; 3 (5): 591–600. doi: 10.1016/j.jacbts.2018.07.004.

5. Nassour J., Przetocka S., Karlseder J. Telomeres as hotspots for innate immunity and inflammation. DNA Repair (Amst). 2024; 133:103591. doi: 10.1016/j.dnarep.2023.103591.

6. Дорощук Н.А., Ланкин В.З., Тихазе А.К., Хеймец Г.И., Дорощук А.Д., Смирнова М.Д., Чазова И.Е. Длина теломеров как биомаркер риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2021; 93 (1): 20–24. doi: 10.26442/00403660.2021.01.200588

7. Cheng F., Carroll L., Joglekar M.V., Januszewski A.S., Wong K.K., Hardikar A.A., Jenkins A.J., Ma R.C.W. Diabetes, metabolic disease, and telomere length. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(2):117-126. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30365-X.

8. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Российский кардиологический журнал. 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226

9. Яхонтов Д.А., Останина Ю.О. Синдром раннего со-

судистого старения у больных артериальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста. Медицинский алфавит. 2018;1(3):33-36.

10. Boccardi M., Boccardi V. Psychological wellbeing and healthy aging: focus on telomeres. Geriatrics (Basel). 2019; 4: 25. doi: 10.3390/geriatrics4010025.

11. Arsenis N.C., You T., Ogawa E.F., Tinsley G.M., Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. Oncotarget. 2017; 8: 45008–45019. doi: 10.18632/oncotarget.16726

12. Lin J,, Epel E. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. Ageing Res Rev. 2022 Jan; 73:101507. doi: 10.1016/j.arr.2021.101507.

13. Honkonen M., Vääräniemi K., Saijonmaa O., Nyman A., Tikkakoski A.J., Koskela J., Lehtimäki T., Kähönen M., Mustonen J., Fyhrquist F., Pörsti I. Leukocyte telomere length is inversely associated with arterial wave reflection in 566 normotensive and never-treated hypertensive subjects. Aging (Albany NY). 2020;12(12):12376-12392. doi: 10.18632/aging.103459.

14. Vasan R.S., Pan S., Xanthakis V., Beiser A., Larson M.G., Seshadri S., Mitchell G.F. Arterial Stiffness and Long-Term Risk of Health Outcomes: The Framingham Heart Study. Hypertension. 2022;79(5):1045-1056. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18776.

15. Kim J.M., Kim S.S., Kim I.J., Kim J.H., Kim B.H., Kim M.K., Lee S.H., Lee C.W., Kim M.C., Ahn J.H., Kim J; Relationship between Cardiovascular disease and Brachial-ankle Pulse Wave Velocity (baPWV) in Patients with Type 2 Diabetes (REBOUND) Study Group. Arterial stiffness is an independent predictor for risk of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: the REBOUND study. Cardiovasc Diabetol. 2020;19(1):143. doi: 10.1186/s12933-020-01120-6.

16. Wei D., Melgarejo J.D., Thijs L., Temmerman X., Vanassche T., Van Aelst L., Janssens S., Staessen J.A., Verhamme P., Zhang Z.Y. Urinary Proteomic Profile of Arterial Stiffness Is Associated with Mortality and Cardiovascular Outcomes. J Am Heart Assoc. 2022;11(8): e024769. doi: 10.1161/JAHA.121.024769.

17. Van der Spek A., Karamujić-Čomić H., Pool R., Bot M., Beekman M., Garmaeva S., Arp P.P., Henkelman S., et al. Fat metabolism is associated with telomere length in six population-based studies. Hum Mol Genet. 2022;31(7):1159-1170. doi: 10.1093/hmg/ddab281. PMID: 34875050.

18. Schunk S. J., Triem S., Schmit D., Zewinger S., Sarakpi T., Becker E., Hütter G., Wrublewsky S. et al. Interleukin-1α Is a Central Regulator of Leukocyte-Endothelial Adhesion in Myocardial Infarction and in Chronic Kidney Disease. Circulation. 2021;144 (11): 893–908. doi: 10.1161/circulationaha.121.053547

19. Zhang J., Rane G., Dai X., Shanmugam M.K., Arfuso F., Samy R.P., Lai M.K., Kappei D., Kumar A.P., Sethi G. Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with inflammation. Ageing Res Rev. 2016; 25:55-69 doi: 10.1016/j.arr.2015.11.006.

20. Armanios M. The Role of Telomeres in Human Disease. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2022; 23:363-381. doi: 10.1146/annurev-genom-010422-091101

21. Chen S., Hong X., Wu Y., Chen Z. Diagnostic and Prognostic Significance of microRNA-208a in Acute Myocardial Infarction. Dis Markers. 2022; 2022:7030722. doi: 10.1155/2022/7030722

22. Fernandes T., Barretti D.L., Phillips M.I., Menezes Oliveira E. Exercise training prevents obesity-associated disorders: Role of miRNA-208a and MED13. Mol Cell Endocrinol. 2018; 476:148-154. doi: 10.1016/j.mce.2018.05.004.

23. Hortmann M., Walter J.E., Benning L., Follo M., Mayr R.M., Honegger U., Robinson S., Stallmann D., Duerschmied D., Twerenbold R., Badertscher P., du Fay de Lavallaz J., Puelacher C., Bode C., Ahrens I., Mueller C. Droplet digital PCR of serum miR-499, miR-21 and miR-208a for the detection of functionally relevant coronary artery disease. Int J Cardiol. 2019; 275:129-135. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.031.

REFERENCES

1. Hoang T.H., Lazarev P.V., Maiskov V.V., Meray I.A., Kobalava Z.D. Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries: Contemporary Diagnostic and Management Approaches. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(6):881-891. doi: 10.20996/1819- 6446-2019-15-6-881-891 (In Russian)

2. Poznyak A., Grechko A.V., Poggio P., Myasoedova V.A., Alfieri V., Orekhov A.N. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. Int J Mol Sci. 2020; 21 (5): 1835. doi: 10.3390/ijms21051835

3. Opstad T. B., Kalstad A. A., Holte K. B., Berg T.J., Solheim S., Arnesen H., Seljeflot I. Shorter Leukocyte Telomere Lengths in Healthy Relatives of Patients with Coronary Heart Disease. Rejuvenation Res. 2020; 23 (4): 324–332. doi: 10.1089/rej.2019.2258

4. Yin H., Akawi O., Fox S. A., Li F., O'Neil C., Balint B., Arpino J.M., Watson A., Wong J., Guo L., Quantz M.A., Nagpal A.D., Kiaii B., Chu M.W.A., Pickering J.G. Cardiac-referenced leukocyte telomere length and outcomes after cardiovascular surgery. JACC Basic Transl Sci. 2018; 3 (5): 591–600. doi: 10.1016/j.jacbts.2018.07.004.

5. Nassour J., Przetocka S., Karlseder J. Telomeres as hotspots for innate immunity and inflammation. DNA Repair (Amst). 2024; 133:103591. doi: 10.1016/j.dnarep.2023.103591.

6. Doroshchuk N.A., Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Kheimets G.I, Doroshchuk A.D., Smirnova M.D., Chazova I.E. Telomere length as a biomarker of the risk of cardiovascular complications in patients with coronary heart disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (1): 20–24. doi: 10.26442/00403660.2021.01.200588 (In Russian)

7. Cheng F., Carroll L., Joglekar M.V., Januszewski A.S., Wong K.K., Hardikar A.A., Jenkins A.J., Ma R.C.W. Diabetes, metabolic disease, and telomere length. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(2):117-126. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30365-X.

8. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Russian Journal of Cardiology. 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226 (In Russian)

9. Yakhontov D.A., Ostanina J.O. Early vascular aging syndrome in young and middle age patients with hypertension and coronary artery disease. Medical alphabet. 2018;1(3):33-36. (In Russian)

10. Boccardi M., Boccardi V. Psychological wellbeing and healthy aging: focus on telomeres. Geriatrics (Basel). 2019; 4: 25. doi: 10.3390/geriatrics4010025.

11. Arsenis N.C., You T., Ogawa E.F., Tinsley G.M., Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. Oncotarget. 2017; 8: 45008–45019. doi: 10.18632/oncotarget.16726

12. Lin J,, Epel E. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. Ageing Res Rev. 2022 Jan; 73:101507. doi: 10.1016/j.arr.2021.101507.

13. Honkonen M., Vääräniemi K., Saijonmaa O., Nyman A., Tikkakoski A.J., Koskela J., Lehtimäki T., Kähönen M., Mustonen J., Fyhrquist F., Pörsti I. Leukocyte telomere length is inversely associated with arterial wave reflection in 566 normotensive and never-treated hypertensive subjects. Aging (Albany NY). 2020;12(12):12376-12392. doi: 10.18632/aging.103459.

14. Vasan R.S., Pan S., Xanthakis V., Beiser A., Larson

M.G., Seshadri S., Mitchell G.F. Arterial Stiffness and Long-Term Risk of Health Outcomes: The Framingham Heart Study. Hypertension. 2022;79(5):1045-1056. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18776.

15. Kim J.M., Kim S.S., Kim I.J., Kim J.H., Kim B.H., Kim M.K., Lee S.H., Lee C.W., Kim M.C., Ahn J.H., Kim J; Relationship between Cardiovascular disease and Brachial-ankle Pulse Wave Velocity (baPWV) in Patients with Type 2 Diabetes (REBOUND) Study Group. Arterial stiffness is an independent predictor for risk of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: the REBOUND study. Cardiovasc Diabetol. 2020;19(1):143. doi: 10.1186/s12933-020-01120-6.

16. Wei D., Melgarejo J.D., Thijs L., Temmerman X., Vanassche T., Van Aelst L., Janssens S., Staessen J.A., Verhamme P., Zhang Z.Y. Urinary Proteomic Profile of Arterial Stiffness Is Associated with Mortality and Cardiovascular Outcomes. J Am Heart Assoc. 2022;11(8): e024769. doi: 10.1161/JAHA.121.024769.

17. Van der Spek A., Karamujić-Čomić H., Pool R., Bot M., Beekman M., Garmaeva S., Arp P.P., Henkelman S., et al. Fat metabolism is associated with telomere length in six population-based studies. Hum Mol Genet. 2022;31(7):1159-1170. doi: 10.1093/hmg/ddab281. PMID: 34875050.

18. Schunk S. J., Triem S., Schmit D., Zewinger S., Sarakpi T., Becker E., Hütter G., Wrublewsky S. et al. Interleukin-1α Is a Central Regulator of Leukocyte-Endothelial Adhesion in Myocardial Infarction and in Chronic Kidney Disease. Circulation. 2021;144 (11): 893–908. doi: 10.1161/circulationaha.121.053547

19. Zhang J., Rane G., Dai X., Shanmugam M.K., Arfuso F., Samy R.P., Lai M.K., Kappei D., Kumar A.P., Sethi G. Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with inflammation. Ageing Res Rev. 2016; 25:55-69 doi: 10.1016/j.arr.2015.11.006.

20. Armanios M. The Role of Telomeres in Human Disease. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2022; 23:363-381. doi: 10.1146/annurev-genom-010422-091101

21. Chen S., Hong X., Wu Y., Chen Z. Diagnostic and Prognostic Significance of microRNA-208a in Acute Myocardial Infarction. Dis Markers. 2022; 2022:7030722. doi: 10.1155/2022/7030722

22. Fernandes T., Barretti D.L., Phillips M.I., Menezes Oliveira E. Exercise training prevents obesity-associated disorders: Role of miRNA-208a and MED13. Mol Cell Endocrinol. 2018; 476:148-154. doi: 10.1016/j.mce.2018.05.004.

23. Hortmann M., Walter J.E., Benning L., Follo M., Mayr R.M., Honegger U., Robinson S., Stallmann D., Duerschmied D., Twerenbold R., Badertscher P., du Fay de Lavallaz J., Puelacher C., Bode C., Ahrens I., Mueller C. Droplet digital PCR of serum miR-499, miR-21 and miR-208a for the detection of functionally relevant coronary artery disease. Int J Cardiol. 2019; 275:129-135. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.031.

Для цитирования: *Останина Ю.О., Яхонтов Д.А., Шило Д.С. Взаимосвязь длины теломер и факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 21-31. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-21-31*

To cite: *Ostanina Yu.O., Yakhontov D.A., Shilo D.S. Telomere length and cardiovascular risk factors relationship in coronary artery disease with borderline coronary artery stenosis patients. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 21-31. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-21-31*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-32-40

АССОЦИАЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА С ИСХОДАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А.С. Синяева, Е.В. Филиппов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Высоковольтная, 9, Рязань, Российская Федерация, 390026

Основные положения

• Полученные в исследовании результаты могут способствовать внедрению в клиническую практику использования маркеров фиброза миокарда для первичной диагностики степени фиброза при впервые зарегистрированном эпизоде фибрилляции предсердий. В дальнейшем это позволит прогнозировать возможность восстановления ритма, вероятность рецидива нарушения ритма, а также стратифицировать риски развития осложнений.

Цель	Определить значение факторов риска и сопутствующей патологии у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий и их влияние на значимые клинические исходы.
Материалы и методы	В исследование включены 143 пациента, из которых 50 – без тяжелых хронических неинфекционных заболеваний. Критерии включения: отсутствие тяжелых хронических неинфекционных заболеваний; отсутствие заболеваний, сопровождающихся выраженным фиброзом; отсутствие электрокардиостимулятора; отсутствие гемодинамически значимых пороков сердца, которые могут привести к оперативному лечению в течение года; отсутствие злокачественных новообразований и дожитие > 2 лет. Пациентам осуществлен сбор жалоб, анамнеза, а также выполнены лабораторные исследования маркеров фиброза миокарда (трансформирующий фактор роста β, галектин 3) и инструментальные исследования (электро-, эхокардиография). Оценка неблагоприятных клинических исходов осуществлена в течение года после включения в исследование.
Результаты	Заболевания щитовидной железы (ОР 1,516, 95% ДИ [1,235; 1,862]), ожирение (ОР 2,571, 95% ДИ [1,241; 5,327]), артериальная гипертензия (ОР 3,214, 95% ДИ [1,374; 7,521]) и гемодинамически значимые пороки сердца (ОР 1,469, 95% ДИ [1,208; 1,786]) являлись клинически значимыми факторами риска развития неблагоприятных клинических исходов при впервые выявленной фибрилляции предсердий (инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации, коронароангиографии, радиочастотной аблации). Высокий уровень трансформирующего фактора роста β увеличивал шансы неблагоприятных исходов в 7,66 раза (95% ДИ 2,32–25,35), повторной госпитализации – в 31,4 раза (95% ДИ 2,48–397,39). Галектин 3 не показал значимого влияния на риск повторных госпитализаций и развитие неблагоприятных исходов. Уровень трансформирующего фактора роста β, равный или превышающий 5,61 нг/мл, указывал на высокий риск развития неблагоприятных исходов.
Заключение	Трансформирующий фактор роста β представляет собой перспективный маркер прогнозирования риска повторных госпитализаций, а также развития таких неблагоприятных исходов, как инфаркт миокарда, инсульт, повторные госпитализации, процедуры радиочастотной аблации и коронароангиографии. Заболевания щитовидной железы, ожирение, артериальная гипертензия, пороки сердца являются клинически значимыми факторами риска развития неблагоприятных клинических исходов при впервые выявленной фибрилляции предсердий.

Ключевые слова Факторы риска • Фибрилляция предсердий • Исходы

Поступила в редакцию: *04.02.2025;* ***поступила после доработки:*** *11.03.2025;* ***принята к печати:*** *15.04.2025*

Для корреспонденции: *Анна Сергеевна Синяева, anya.anyuta-07@yandex.ru; адрес: ул. Высоковольтная, 9, Рязань, Российская Федерация, 390026*
Corresponding author: *Anna S. Sinyaeva, anya.anyuta-07@yandex.ru; address: 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, Russian Federation, 390026*

ASSOCIATIONS OF RISK FACTORS AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ATRIAL FIBRILLATION

A.S. Sinyaeva, E.V. Filippov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I.P. Pavlov Ryazan State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, Russian Federation, 390026

Highlights

• The results obtained in the study will make it possible to introduce the use of markers of myocardial fibrosis in real practice in order to diagnose the degree of fibrosis during a newly reported episode of atrial fibrillation, and subsequently predict the possibility of restoring rhythm and developing recurrent arrhythmia, and stratify the risks of complications.

Aim	To determine the significance of risk factors and concomitant pathology in patients with newly diagnosed atrial fibrillation and their impact on significant clinical outcomes.
Methods	The study included 143 patients, including 50 patients without severe chronic noncommunicable diseases who meet the inclusion criteria (absence of severe cardiovascular diseases, absence of diseases accompanied by severe fibrosis, absence of a pacemaker, absence of hemodynamically significant heart defects that can lead to surgical treatment within a year, absence of chronic heart failure and survival > 2 years). Patients' complaints were studied, medical history, as well as laboratory tests of markers of myocardial fibrosis (transforming growth factor β, galectin 3), as well as instrumental research methods (electrocardiography, echocardiography). The assessment of adverse clinical outcomes was carried out within 1 year after inclusion in the study.
Results	Thyroid diseases (RR 1.516 95% CI [1.235; 1.862]), obesity (RR 2.571 95% CI [1.241; 5.327]), hypertension (RR 3.214 95% CI [1.374; 7.521]), hemodynamically significant heart defects (RR 1.469 95% CI [1.208; 1.786]) are clinically significant risk factors for the development of adverse clinical outcomes (myocardial infarction, stroke, repeated hospitalization, coronary angiography, radiofrequency ablation) with newly diagnosed atrial fibrillation. A high level of transformative growth factor β increases the chances of adverse outcomes by 7.66 times (95% CI: 2.32–25.35) and the chances of repeated hospitalization by 31.4 times (95% CI: 2.48–397.39). Galectin 3 had no significant impact on the risk of repeated hospitalization and the development of adverse clinical outcomes. Risk of adverse clinical outcomes was high in case of transformative growth factor β level equal to or greater than 5.61 ng/mL.
Conclusion	Transforming growth factor β is a promising marker for predicting the risk of repeated hospitalization, as well as a marker for the development of adverse clinical outcomes such as myocardial infarction, stroke, repeated hospitalization, radiofrequency ablation and coronary angiography. Thyroid diseases, obesity, arterial hypertension, and heart defects are clinically significant risk factors for the development of adverse clinical outcomes in newly diagnosed atrial fibrillation.
Keywords	Risk factors • Atrial fibrillation • Outcomes

Received: *04.02.2025;* ***received in revised form:*** *11.03.2025;* ***accepted:*** *15.04.2025*

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ФП – фибрилляция предсердий
ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания
TGF-β – трансформирующий фактор роста β

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением сердечного ритма [1]. Постоянная форма ФП приводит к увеличению риска смерти примерно в 1,5–2 раза [2]. Отсутствие скоординированного сокращения предсердий может снижать сердечный выброс примерно на 10% и способствовать развитию и прогрессиро-

ванию хронической сердечной недостаточности [2]. Госпитализации по поводу ФП составляют 1/3 среди всех госпитализаций, связанных с нарушением ритма сердца. Фибрилляция предсердий обусловливает около 25% ишемических инсультов, в пять раз увеличивает частоту развития кардиоэмболического инсульта и системных тромбоэмболий [3].

Фибрилляции предсердий увеличивает риск развития ишемического инсульта на 1,5% у лиц 50–59 лет и на 23,5% у лиц 80–89 лет [2]. У пациентов с ФП снижается качество жизни по сравнению со здоровыми людьми и лицами с ишемической болезнью сердца и синусовым ритмом [2]. Многие заболевания приводят к интерстициальному фиброзу миокарда и развитию фибрилляции предсердий. По данным некоторых исследований, артериальная гипертензия, пожилой возраст, сердечная недостаточность и пороки клапанов сердца являются факторами риска, способствующими развитию фиброза миокарда и прогрессированию ФП [4]. Напротив, здоровый образ жизни и отсутствие факторов риска ассоциированы с более низкой вероятностью развития сердечно-сосудистых заболеваний [5]. В некоторых исследованиях определена роль исходно высокой частоты сердечных сокращений в развитии фибрилляции предсердий [6, 7].

В связи с высокой распространенностью ФП и большим количеством осложнений актуально оценивать бремя значимых факторов риска и проводить своевременную лабораторную и инструментальную диагностику для стратификации риска неблагоприятных исходов.

Цель исследования – определить ассоциации факторов риска и сопутствующей патологии с исходами у пациентов с впервые выявленной ФП.

Материалы и методы

В исследование включены 143 пациента с впервые выявленной ФП в возрасте от 18 лет и старше, госпитализированные в ГБУ РО РОККД в 2020–2021 гг. Среди представленных больных только 50 соответствовали критериям включения: отсутствие тяжелых хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ); отсутствие заболеваний, сопровождающихся выраженным фиброзом; отсутствие установленного электрокардиостимулятора; отсутствие гемодинамически значимых пороков сердца, которые могут привести к оперативному вмешательству в течение года; отсутствие злокачественных новообразований и дожитие > 2 лет. ФП определена в соответствии с клиническими рекомендациям 2020 г.: регистрация при записи на стандартной 12-канальной электрокардиограмме или при наличии на протяжении всей записи одного отведения при длительном мониторировании электрокардиограммы.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ РО РязГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 12 сентября 2022 г.).

Все пациенты прошли обследование, включавшее сбор жалоб, изучение анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения, электрокардиограмму в 12 отведениях, эхокардиографию, характеристику назначенной терапии.

Комплексное трансторакальное ультразвуковое исследование сердца выполнено на ультразвуковой системе Phillips Affiniti 70 (Нидерланды) с помощью трансторакального датчика S5-1 с частотой излучения 5 МГц в покое в положении лежа на левом боку согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии.

Всем пациентам проведено исследование уровня галектина-3 в сыворотке крови иммуноферментным анализом с помощью наборов ELISA (RayBiotech, Австрия) и трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) с помощью наборов ELISA (Elabscience, Китай) в научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. У всех пациентов через год после включения в исследование оценены исходы. Клиническими исходами исследования являлись следующие конечные точки: смерть, госпитализации в течение года после первого эпизода нарушения ритма, сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт), РЧА, коронароангиография (рис. 1).

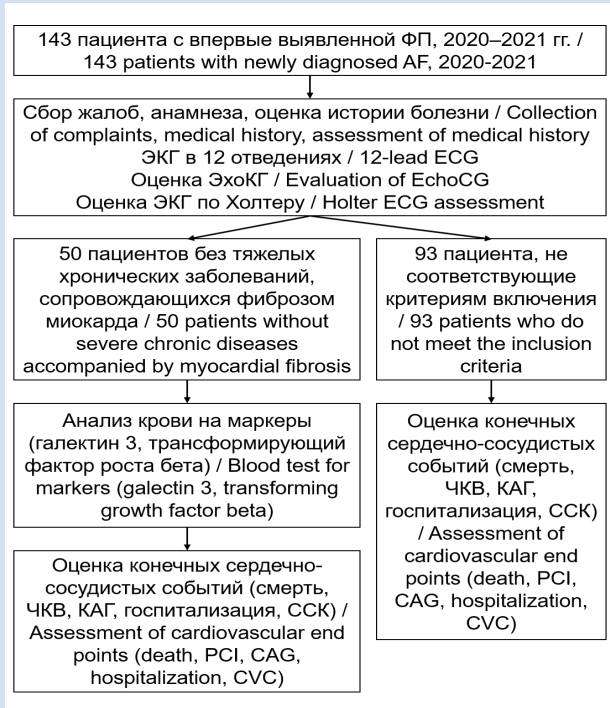


Рисунок 1. Дизайн исследования
Примечание: *КАГ – коронароангиография; ССК – сердечно-сосудистый континуум; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография.*
Figure 1. Study design
Note: *AF – atrial fibrillation; CAG – coronary angiography; CVC – cardiovascular continuum; ECG – electrocardiography; EchoCG – echocardiography; PCI – percutaneous coronary intervention.*

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных осуществлена при помощи пакета программ STATISTICA 11.0 (StatSoft Inc., США). Проверка закона нормальности распределения признаков в группах сравнения проведена с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для количественных признаков в сравниваемых группах произведен расчет среднего арифметического значения (M) ± среднеквадратичного отклонения (SD) при нормальном распределении, расчет медианы и 25-го и 75-го процентилей (1-й и 3-й квартили) (Me [LQ; UQ]) при распределении, существенно отличном от нормального. Для качественных номинальных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных) и частота проявления признака в процентах (%). Связь между факторами риска и клиническими исходами оценена с помощью критерия относительного риска с 95% доверительным интервалом (ДИ). Кроме того, использована модель бинарной логистической регрессии с определением отношения шансов и 95% ДИ. В регрессионный анализ включались показатели, продемонстрировавшие значимость различий $p < 0,05$. Для оценки качества прогностической модели и определения отрезной точки проведен ROC-анализ. Отрезная точка определена в соответствии с максимальными значениями индекса Юдена и согласно оптимальным значениям специфичности и чувствительности.

Результаты

Из 143 включенных в исследование пациентов 50 не имели значимой коморбидной патологии. Средний возраст больных изучаемой группы составил 64 ± 10 лет. Большинство пациентов были старше 60 лет (62%), 20 (40%) женщин и 30 (60%) мужчин. Средний индекс массы тела больных изучаемой группы составил 29,5 ± 5,32 кг/м^2. Средний уровень систолического АД при включении в исследование – 133 ± 15 мм рт. ст., средний уровень диастолического АД при включении в исследование – 80 [120; 142] мм рт. ст. Уровень систолического АД превышал нормальное значение, уровень диастолического АД соответствовал норме (табл. 1).

Факторы риска, встречающиеся при ФП, представлены на рис. 2. Особое внимание обращает высокая распространенность артериальной гипертензии – 84% (42 человека) – и ожирения – 76% (38 человек).

У пациентов с впервые выявленной ФП чаще встречались умеренные (48%) и выраженные (40%) клинические симптомы (рис. 3).

Анализ основных эхокардиографических показателей показал увеличение размеров левого предсердия – 4,34 ± 0,49 см. При этом конечный диастолический размер (4,7 [3,58; 5,4] см), конечный систолический размер (3,5 [3,2; 3,83] см) и фракция выброса (62 [60; 65] %) левого желудочка были в пределах нормы. Данные эхокардиографии указывали на то, что у пациентов отсутствовали тяжелые ХНИЗ, в частности хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца (табл. 2).

Исследование уровня маркеров фиброза миокарда у пациентов с впервые выявленной ФП без тяжелых ХНИЗ продемонстрировало, что средний

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

Показатель / Parameter	Значения / Values
Возраст, годы / Age, years	64 ± 10
Пол: м/ж / Sex: male/female, n (%)	30 (60) / 20 (40)
Рост, см / Height, cm	171 ± 8
Вес, кг / Weight, kg	82,5 [76,3; 96,8]
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2	29,5 ± 5,32
Систолическое АД при включении в исследование, мм рт. ст. / Baseline systolic BP, mmHg	133 ± 15
Диастолическое АД при включении в исследование, мм рт. ст. / Baseline diastolic BP, mmHg	80 [120; 142]

Примечание: *АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела.*
Note: *BMI – body mass index; BP – blood pressure.*

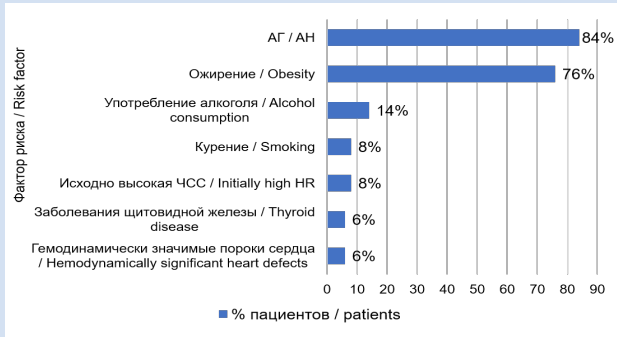


Рисунок 2. Факторы риска фибрилляции пред**сердий**
Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; ЧСС – частота сердечных сокращений.*
Figure 2. Risk factors for atrial fibrillation
Note: *AH – arterial hypertension; HR – heart rate.*

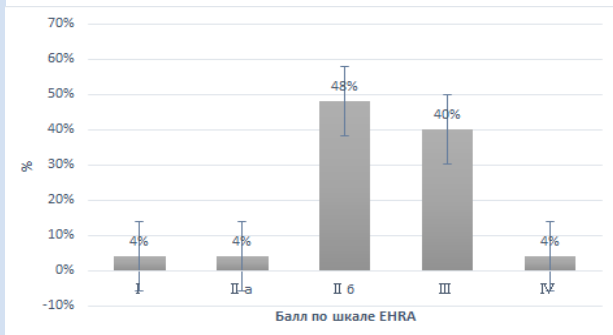


Рисунок 3. Оценка выраженности симптомов по шкале EHRA
Figure 3. Evaluation of the severity of symptoms on the EHR scale

уровень TGF-β соответствовал 7,03 [5,62; 8,58] нг/мл, галектина 3 – 33,9 [25,1; 47] нг/мл (см. табл. 2). Уровень TGF-β, согласно данным ROC-анализа, считался повышенным (рис. 4).

Для оценки уровня TGF-β, который соотносился с риском неблагоприятных исходов, использован ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза развития неблагоприятного исхода и уровня TGF-β, составила 0,991. Полученная модель была статистически значимой. Пороговое значение TGF-β в точке cut-off было равно 5,61 нг/мл. При TGF-β, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск развития неблагоприятных клинических исходов. Чувствительность и специфичность метода составили 96,7 и 76,5% соответственно.

Медикаментозная терапия в исследуемой группе включала: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 84% (42 пациента), бета-адреноблокаторы – 56% (28 пациентов), статины – 62% (31 пациент), диуретики – 36% (18 пациентов), антиагреганты не назначались. Антикоагулянты назначены в 86% (43 пациента) случаев. Наиболее часто назначались новые оральные антикоагулянты – 62% (31 пациент), а также варфарин. Антиаритмические препараты были назначены в 62% (31 пациент) случаев, из них пропафенон – в 19,4% (6 пациентов), соталол – в 54,8% (17 пациентов), аллапинин – в 25,8% (8 пациентов). Амиодарон не использовался в связи с отсутствием у пациентов органической патологии миокарда. Назначаемая лекарственная терапия значимо не влияла на неблагоприятные исходы (табл. 3).

У пациентов без тяжелых ХНИЗ (50 человек) были оценены клинические исходы. Под клиническими исходами в течение года наблюдения понимали следующие конечные точки: сердечно-со-

Таблица 2. Характеристика лабораторных и инструментальных методов исследования
Table 2. Characteristics of laboratory and instrumental research methods

Показатель / Parameter	Значения / Values Me [Q25; Q75]	p
Показатели эхокардиографии / Echocardiography		
КДР ЛЖ, см / LV EDD, cm	4,7 [3,58; 5,4]	p = 0,012
КСР ЛЖ, см / LV ESD, cm	3,5 [3,2; 3,83]	< 0,001
ФВ ЛЖ / LV EF, %	62 [60; 65]	< 0,001
Размер ЛП, см / Left atrium size, cm	4,34 ± 0,49	p = 0,469*
Показатели биохимических маркеров / Biochemical markers		
Трансформирующий фактор роста β, нг/мл / Transformative growth factor β, ng/mL	7,03 [5,62; 8,58]	p < 0,01
Галектин 3, нг/мл / Galectin-3, ng/mL	33,9 [25,1; 47]	p = 0,002

Примечание: *КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ– конечный систолический размер левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ФВ – фракция выброса.*
Note: *LV EDD – left ventricular end-diastolic dimension; LV EF – left ventricular ejection fraction; LV ESD – left ventricular end-systolic dimension.*

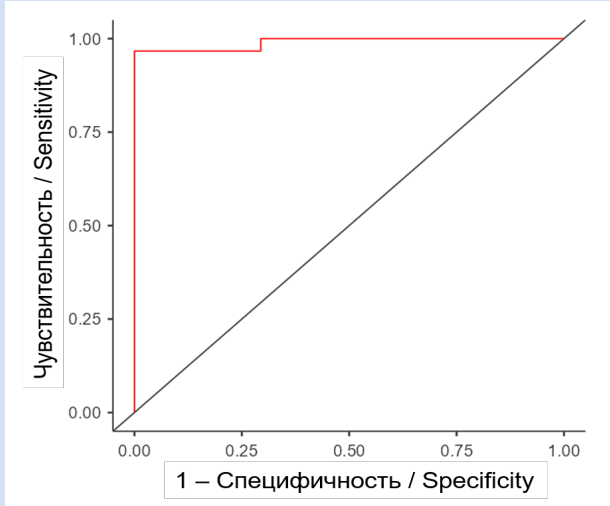


Рисунок 4. ROC-кривая взаимосвязи прогноза развития неблагоприятного исхода и уровня TGF-β
Figure 4. ROC curve for the relationship between the prognosis of an adverse outcome and the level of TGF β

Таблица 3. Медикаментозная терапия впервые выявленной ФП после выписки пациентов из стационара
Table 3. Drug therapy after discharge from the hospital for newly diagnosed AF

Препарат / Drug product	Значение / Value, n (%)
иАПФ / ACEI	42 (84)
Бета-адреноблокаторы / Beta-blockers	28 (56)
Статины / Statins	31 (62)
Диуретики / Diuretics	18 (36)
Антиагреганты / Antiplatelet drugs	0 (0)
Другие антиаритмические препараты / Antiarrhythmics	31 (62)
Виды антиаритмических препаратов / Antiarrhythmics	
Пропафенон / Propafenone	6 (19,4)
Соталол / Sotalol	17 (54,8)
Лаппаконитина гидробромид / Lappaconitine hydrobromide	8 (25,8)
Амиодарон / Amiodarone	0 (0)
Антикоагулянты / anticoagulants	43 (86)
Виды антикоагулянтов / Types of anticoagulants	
Апиксабан / Apixaban	11 (25,6)
Дабигатрана этексилат / Dabigatran etexylate	5 (11,65)
Ривароксабан / Rivaroxaban	24 (55,8)
Варфарин / Warfarin	1 (2,3)

Примечание: *иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.*
Note: *ACEI – angiotensin converting enzyme inhibitors.*

судистые события – инфаркт миокарда (2% (1 человек) случаев), инсульт (2% (1 пациент)), а также госпитализация по поводу нарушения ритма (6% (3 пациента)), коронароангиография (10% (5 пациентов)), радиочастотная аблация (10% (5 пациентов)) и смерь (0%). Общее количество пациентов, у которых зарегистрированы конечные точки, – 70% (35 человек) (табл. 4).

Определение влияния повышенного TGF-β на количество госпитализаций и на неблагоприятные клинические исходы у пациентов с впервые выявленной ФП без ХНИЗ оценено с помощью бинарной логистической регрессии. Регрессионная модель зависимости частоты госпитализации от уровня TGF-β была статистически значимой: x^2 (1) = 46,5*, p < 0,001, при этом от 60,5 до 83,8% дисперсии шансов неблагоприятных исходов объяснялось предикторами. Согласно полученным значениям регрессионных коэффициентов, уровень TGF-β был напрямую связан с вероятностью повторной госпитализации. Высокий уровень TGF-β увеличивал шансы повторной госпитализации в 31,4 раза (95% ДИ 2,48–397,39).

Регрессионная модель зависимости неблагоприятных клинических исходов от уровня TGF-β также была статистически значимой: x^2 (1) = 35,6, p < 0,001, при этом от 50,9 до 72,2% дисперсии шансов неблагоприятных исходов объяснялось предикторами. Согласно значениям регрессионных коэффициентов, уровень TGF-β был напрямую связан с вероятностью неблагоприятных исходов. Высокий уровень TGF-β увеличивал шансы неблагоприятных исходов в 7,66 раза (95% ДИ 2,32–25,35) (табл. 5).

Галектин 3 не показал значимого влияния на риск повторных госпитализаций и развитие неблагоприятных клинических исходов (табл. 6).

Пациентам без ХНИЗ рассчитывался относительный риск развития неблагоприятного исхода в зависимости от факторов риска. Под неблагоприятными клиническими исходами понимались следующие конечные точки: повторные госпитализации в течение года после первого эпизода, нарушения ритма, смерть, радиочастотная аблация, коронароангиография, сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт).

Факторы риска, согласно данным литературы и российским клиническим рекомендациям, были определены как модифицируемые и, вероятно, не сопровождающиеся фиброзом миокарда [1].

Относительный риск при гипертиреозе составил 1,516 (95% ДИ [1,235; 1,862]), связь между фактором и исходом была статистически значимой (p < 0,05). Относительный риск при ожирении составил 2,571 (95% ДИ [1,241; 5,327]), связь между фактором и исходом была статистически значимой (p < 0,05). Относительный риск при артериальной гипертензии составил 3,214 (95% ДИ [1,374; 7,521]), связь между фактором и исходом была статистически значимой (p < 0,05). Относительный риск при пороках сердца составил 1,469 (95% ДИ [1,208; 1,786]), связь между фактором и исходом была статистически значимой (p < 0,05) (табл. 7).

Обсуждение

В основе ФП лежит прогрессирующий фиброз миокарда, который представляет собой сложный процесс синтеза и деградации коллагена, регули-

Таблица 4. Значимые клинические исходы
Table 4. Significant clinical outcomes

Исход / Outcome	Значение / Value, n (%)
Радиочастотная аблация / Radiofrequency ablation	5 (10)
Коронароангиография/ Coronary angiography	5 (10)
Сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда) / Cardiovascular end point (infarction)	1 (2)
Сердечно-сосудистые события (инсульт) / Cardiovascular end point (stroke)	1 (2)
Смерть / Death	0 (0)
Госпитализации / Hospitalization	35 (70)

Таблица 5. Зависимость риска развития повторных госпитализаций и неблагоприятных клинических исходов от уровня TGF-β
Table 5. Dependence of the risk of repeated hospitalization and adverse clinical outcomes on the level of TGF-β

Риски событий / Risks of events	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CI		p
		Нижний / Lower	Верхний / Upper	
Риск госпитализации / Risk of hospitalization	31,4	2,48	397,39	0,008*
Риск неблагоприятного исхода / Risk of adverse outcome	7,66	2,32	25,35	0,001*

Примечание: **значимость при p < 0,05; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.*
Note: ** significance at p < 0.05; CI – confidence interval; OR – odds ratio.*

Таблица 6. Зависимость риска развития повторных госпитализаций и неблагоприятных клинических исходов от уровня галектина 3
Table 6. Dependence of the risk of repeated hospitalization and adverse clinical outcomes on the level of galectin 3

Риски событий / Risks of events	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CI		p
		Нижний / Lower	Верхний / Upper	
Риск госпитализации / Risk of hospitalization	1,024	0,991	1,059	0,158
Риск неблагоприятного исхода / Risk of adverse outcome	0,988	0,956	1,02	0,462

Примечание: ** значимость при p < 0,05; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.*
Note: ** significance at p < 0.05; CI – confidence interval; OR – odds ratio.*

руемый системой клеточных и гуморальных механизмов. Одним из гуморальных регуляторов является TGF-β – белок-цитокин, контролирующий процессы дифференцировки и пролиферации большинства клеток организма. В зонах повреждения миокарда TGF-β стимулирует синтез и последующее накопление коллагенов I и III типа [8], способствует гипертрофии кардиомиоцитов [9]. Данные, полученные в исследованиях, свидетельствуют о повышении экспрессии TGF-β у пациентов с фиброзом сердца, что приводит к увеличению ригидности и снижению сократимости миокарда. Также показано, что TGF-β возрастает более чем в 3 раза у пациентов с артериальной гипертензией в отличие от здоровых лиц. Кроме того, у лиц с артериальной гипертензией обнаружено увеличение концентрации TGF-β, что коррелирует с повышением продукции коллагена типа I [10].

Уровень экспрессии TGF-β был выше в тканях после инфаркта миокарда, чем в нормальных тканях, и увеличивался в зависимости от степени фиброза [11]. Высокая концентрация TGF-β1 в плазме крови может быть предиктором структурного ремоделирования левого предсердия при неклапанной ФП [12].

Е.Л. Заславская и соавт. обнаружили положительную корреляцию между уровнем TGF-β в сыворотке крови и процентом фиброза левого предсердия у пациентов с ФП ($r = 0,539$, $p = 0,04$). При этом длительность ФП не коррелировала со степенью выраженности фиброза левого предсердия [13]. В еще одном крупном метаанализе, включавшем 13 исследований с совокупным участием 3 354 пациентов, более высокий уровень TGF-β1 в плазме крови был связан с повышением риска развития ССЗ как при оценке непрерывной (SMD 0,67, 95% ДИ 0,29–1,05), так и категориальной (отношение шансов 1,01, 95% ДИ 1,01–1,02) переменной [14].

Y. Tian и соавт. изучили вероятность развития рецидива ФП через 12 мес. после катетерной аблации. Концентрация TGF-β1 в сыворотке была значительно выше у пациентов с рецидивом ФП, чем у больных без него, и являлась его независимым фактором риска [15]. В нашем исследовании высокий уровень TGF-β (более 5,61 нг/мл по данным ROC-анализа) был связан с высоким риском госпитализаций и развития неблагоприятных клинических исходов в течение года после первого эпизода ФП.

Фибрилляция предсердий характеризуется возникновением и развитием осложнений. Своевременное выявление факторов риска и воздействие на них может предотвратить или отсрочить появление ФП. По современным данным, можно проследить четкую связь между наличием модифицируемых факторов риска и развитием ФП.

По данным собственного исследования, наличие в анамнезе артериальной гипертензии, ожирения, заболеваний щитовидной железы, пороков сердца является значимым фактором риска развития ФП ($p < 0,05$). По данным литературы, гипертензия – значимый фактор риска инсульта и тромбоэмболических осложнений при ФП. Неконтролируемое высокое АД увеличивает вероятность инсульта и геморрагических осложнений, а также может приводить к рецидивам аритмии. Заболевания щитовидной железы также являются значимыми факторами риска не только прогрессирования, но и возникновения первичного эпизода ФП. Риск впервые возникшей ФП зависит от степени дисфункции щитовидной железы: увеличивается на 42% при явном гипертиреозе, на 31% при субклиническом гипертиреозе и на 12% при высоком нормальном эутиреозе [16, 17]. В недавнем исследовании подтверждена прямая корреляционная зависимость между ростом индекса массы тела и увеличением риска возникновения ФП. Важно отметить, что ожирение может способствовать развитию осложнений ФП [18].

Заключение

Трансформирующий фактор роста β может быть перспективным маркером прогнозирования риска повторных госпитализаций у пациентов с впервые выявленной фибрилляции предсердий, а также маркером развития у них таких неблагоприятных

Таблица 7. Факторы риска и их влияние на клинические исходы
Table 7. Risk factors and their impact on clinical outcomes

Фактор / Factor	Значение / Value, n (%)	ОР / RR	95% ДИ / 95% CI	p
Курение / Smoking	23 (46)	1,086	[0,694; 1,7]	0,72
Употребление алкоголя / Alcohol consumption	7 (14)	1,024	[0,616; 1,7]	> 0,93
Ожирение / Obesity	38 (76)	2,571	[1,241; 5,327],	0,011*
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	42 (84)	3,214	[1,374; 7,521],	0,050*
Заболевания щитовидной железы / Thyroid disease	3 (6)	1,516	[1,235; 1,862]	0,0001*
Пороки сердца / Heart defects	3 (6)	1,469	[1,208; 1,786]	0,0001*
Исходно высокая частота сердечных сокращений / High heart rate at baseline	4 (8)	1,045	[0,577; 1,894]	0,72

Примечание: ** значимость при $p < 0,05$; ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск.*
Note: ** significance at $p < 0.05$; CI – confidence interval; RR – relative risk.*

исходов, как инфаркт миокарда, инсульт, повторные госпитализации, радиочастотная аблация и коронарография. Также высокий уровень TGF-β увеличивает шансы неблагоприятных исходов в 7,66 раза. Галектин 3 не показал значимого влияния на риск повторных госпитализаций и развитие неблагоприятных исходов. Заболевания щитовидной железы, ожирение, артериальная гипертензия, пороки сердца отнесены к значимым факторам риска развития неблагоприятных исходов (инфаркт миокарда, инсульт, повторные госпитализации, радиочастотная аблация и коронарография) при впервые выявленной ФП.

Конфликт интересов

А.С. Синяева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Филиппов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Синяева Анна Сергеевна, ассистент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7205-5321

Филиппов Евгений Владимирович, доктор медицинских наук заведующий кафедрой поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7688-7176

Author Information Form

Sinyaeva Anna S., Assistant at the Department of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.P. Pavlov Ryazan State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ryazan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7205-5321

Filippov Evgeny V., PhD, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.P. Pavlov Ryazan State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ryazan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7688-7176

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nattel S., Heijman J., Zhou L., Dobrev D. Molecular basis of atrial fibrillation pathophysiology and therapy: a translational perspective. Circ Res.2020;127:51–72. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316363

2. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M. и др. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) Российский кардиологический журнал 2021;26(9):4701. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701

3. Баранова Е.И. Новые стандарты безопасности антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал.2018;23(10):136–144. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-136-144

4. Аванесян Г.А., Филатов А.Г.Биофизические аспекты аблации миокардиальной ткани при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий. Анналы аритмологии. 2022;19(1): 23–31.

5. Chao T.F., Liu C.J., Tuan T.C., Chen T.J., Hsieh M.H., Lip G.Y.H., Chen S.A. Lifetime risks, projected numbers, and adverse outcomes in asian patients with atrial fibrillation: a report from the Taiwan nationwide af cohort study. Chest. 2018;153:453–66. doi: 10.1016/j.chest.2017;10.001

6. Glotzer T.V., Hellkamp A.S., Zimmerman J., Sweeney M.O., Yee R., Marinchak R., Cook J., Paraschos A., Love J., Radoslovich G., Lee K.L., Lamas G.A.; MOST Investigators. et al. Atrial high rate episodes detected bypacemaker diagnostics predict death and stroke: report of theAtrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial(MOST). Circulation.2003;107(12):1614–1619.

7. Pollak W.M., Simmons J.D., Interian A.Jr., Atapattu S.A., Castellanos A., Myerburg R.J., Mitrani R.D. Clinical utility of intraatrial pacemakerstored electrograms to diagnose atrial fbrillation and futter. Pacing Clin Electrophysiol.2001;24(4):424–429

8. Nagao K., Inada T., Tamura A., Kajitani K., Shimamura K., Yukawa H., Aida K., Sowa N., Nishiga M., Horie T., Makita T., Ono K., Tanaka M. Circulating markers of collagen types I,III, and IV in patients with dilated cardiomyopathy: relationships with myocardial collagen expression. ESC Heart Fail. 2018; 5(6): 1044-1051.

9. Ma Z.G., Yuan Y.P., Wu H.M., Zhang X., Tang Q.Z. Cardiac fibrosis: new insights into the pathogenesis. Int J Biol Sci. 2018; 14(12): 1645-1657. doi: 10.7150/ijbs.28103

10. Krauser D.G. Ventricular hypertrophy and hypertension: prognostic elementsand implications for management. Herz. 2006;31: 305-316. doi: 10.1007/s00059-006-2819-5.

11. Xue K. , Zhang J. , Li C. The role and mechanism of transforming growth factor beta 3 in human myocardial infarction-

induced myocardial fibrosis. J Cell Mol Med. 2019;23(6):4229-4243.

12. Мосейчук К.А., Синяева А.С., Филиппов Е.В. Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 14–18. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-14-18

13. Заславская Е.Л., Морозов А.Н., Ионин В.А., Ма И., Нифонтов С.Е., Баранова Е.И., Яшин С.М., Шляхто Е.В. Роль трансформирующего фактора роста бета-1 и галектина 3 в формировании фиброза левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом. Российский кардиологический журнал.2018; 2(154): 60–6. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-60-66

14. Li J., Yang Y., Ng C.Y., Zhang Z., Liu T., Li G. Association of Plasma Transforming Growth Factor-β1 Levels and the Risk of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. PLoS ONE 11(5): e0155275. doi: 10.1371/journal.pone.0155275.

15. Tian Y., Wang Y., Chen W., Yin Y., Qin M. Role of serum TGF-β1 level in atrial fibrosis and outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. Medicine. 2017; 96(51): e9210. doi: 10.1097/MD.0000000000009210.

16. Gorenek B., Pelliccia A, Benjamin EJ, Boriani G, Crijns HJ, Fogel RI, Van Gelder IC, Halle M, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) /European Association of Cardiovascular Prevention andRehabilitation (EACPR) position paper on how to preventatrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society(HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). Europace.2017; 19:190-225. doi: 10.1093/europace/euw242.

17. Selmer C., Olesen J.B., Hansen M.L., Lindhardsen J., Olsen A.M., Madsen J.C., Faber J., Hansen P.R., Pedersen O.D., Torp-Pedersen C., Gislason G.H. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrialfibrillation: a large population cohort study. British Medical Journal.2012;345: e7895. doi: 10.1136/bmj.e7895

18. Белюк Н.С., Снежицкий В.А. Факторы риска развития фибрилляции предсердий. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020;18(1). 73-78. doi:10.25298/2221-8785-2020-18-1-73-78

REFERENCES

1. Nattel S., Heijman J., Zhou L, Dobrev D. Molecular basis of atrial fibrillation pathophysiology and therapy: a translational perspective. Circ Res.2020;127:51–72. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316363

2. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., et al. ESC 2020 Guidelines for the diagnosis and Treatment of patients with atrial fibrillation, developed jointly with the European Association of Cardiothoracic Surgery (EACTS) Russian Journal of Cardiology 2021;26(9):4701. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701 (In Russian)

3. Baranova E.I. New safety standards for anticoagulant therapy in atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology.2018;23(10):136-144. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-136-144 (In Russian)

4. Avanesyan G.A., Filatov A.G. Biophysical aspects of myocardialtissue ablation in the treatment of patients with atrial fibrillation.Annaly Aritmologii. 2022;19(1): 23–31. (In Russian)

5. Chao T.F., Liu C.J., Tuan T.C., Chen T.J., Hsieh M.H., Lip G.Y.H., Chen S.A. Lifetime risks, projected numbers, and adverse outcomes in asian patients with atrial fibrillation: a report from the Taiwan nationwide af cohort study. Chest. 2018;153:453–66. doi: 10.1016/j.chest.2017;10.001

6. Glotzer T.V., Hellkamp A.S., Zimmerman J., Sweeney M.O., Yee R., Marinchak R., Cook J., Paraschos A., Love J., Radoslovich G., Lee K.L., Lamas G.A.; MOST Investigators. et al. Atrial high rate episodes detected bypacemaker diagnostics predict death and stroke: report of theAtrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial(MOST). Circulation.2003;107(12):1614–1619.

7. Pollak W.M., Simmons J.D., Interian A.Jr., Atapattu S.A., Castellanos A., Myerburg R.J., Mitrani R.D. Clinical utility of intraatrial pacemakerstored electrograms to diagnose atrial fbrillation and futter. Pacing Clin Electrophysiol.2001;24(4):424–429

8. Nagao K., Inada T., Tamura A., Kajitani K., Shimamura K., Yukawa H., Aida K., Sowa N., Nishiga M., Horie T., Makita T., Ono K., Tanaka M. Circulating markers of collagen types I,III, and IV in patients with dilated cardiomyopathy: relationships with myocardial collagen expression. ESC Heart Fail. 2018; 5(6): 1044-1051.

9. Ma Z.G., Yuan Y.P., Wu H.M., Zhang X., Tang Q.Z. Cardiac fibrosis: new insights into the pathogenesis. Int J Biol Sci. 2018; 14(12): 1645-1657. doi: 10.7150/ijbs.28103

10. Krauser D.G. Ventricular hypertrophy and hypertension: prognostic elementsand implications for management. Herz. 2006;31: 305-316. doi: 10.1007/s00059-006-2819-5.

11. Xue K. , Zhang J. , Li C. The role and mechanism of transforming growth factor beta 3 in human myocardial infarction-induced myocardial fibrosis. J Cell Mol Med. 2019;23(6):4229-4243.

12. Moseychuk K.A., Sinyaeva A.S., Filippov E.V. Markers of myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. Doctor.Ru.. 2020; 19(5): 14-18. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-14-18 (In Russian)

13. Zaslavskaya E.L., Morozov A.N., Ionin V.A., Ma I., Nifontov S.E., Baranova E.I., Yashin S.M., Shlyakhto E.V. The role of transforming growth factor beta-1 and galectin 3 in the formation of left atrial fibrosis in patients with paroxysmal atrial fibrillation and metabolic syndrome. Russian Journal of Cardiology.2018; 2(154): 60-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-60-66 (In Russian)

14. Li J., Yang Y., Ng C.Y., Zhang Z., Liu T., Li G. Association of Plasma Transforming Growth Factor-β1 Levels and the Risk of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. PLoS ONE 11(5): e0155275. doi: 10.1371/journal.pone.0155275.

15. Tian Y., Wang Y., Chen W., Yin Y., Qin M. Role of serum TGF-β1 level in atrial fibrosis and outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. Medicine. 2017; 96(51): e9210. doi: 10.1097/MD.0000000000009210.

16. Gorenek B., Pelliccia A, Benjamin EJ, Boriani G, Crijns HJ, Fogel RI, Van Gelder IC, Halle M, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) /European Association of Cardiovascular Prevention andRehabilitation (EACPR) position paper on how to preventatrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society(HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). Europace.2017; 19:190-225. doi: 10.1093/europace/euw242.

17. Selmer C., Olesen J.B., Hansen M.L., Lindhardsen J., Olsen A.M., Madsen J.C., Faber J., Hansen P.R., Pedersen O.D., Torp-Pedersen C., Gislason G.H. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrialfibrillation: a large population cohort study. British Medical Journal.2012;345: e7895. doi: 10.1136/bmj.e7895

18. Belyuk N.S., Snezhitskiy V.A. Risk factors of atrial fibrillation. Journal of the Grodno State Medical University. 2020;18(1):73-78. doi:10.25298/2221-8785-2020-18-1-73-78 (In Ruassian)

Для цитирования: *Синяева А.С., Филиппов Е.В. Ассоциации факторов риска с исходами у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 32-40. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-32-40*

To cite: *Sinyaeva A.S., Filippov E.V. Associations of risk factors and outcomes in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 32-40. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-32-40*

УДК 616.12-008.318.4:616.155.2-007.17-089.168.1-073.43
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-41-48

ORIGINAL STUDIES

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

З.Г. Татаринцева[1], Е.Д. Космачева[1, 2]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, 167, Краснодар, Российская Федерация, 350086; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, 4, Краснодар, Российская Федерация, 350063

Основные положения

• Фибрилляция предсердий является частым осложнением операций на сердце. В представленном исследовании в когорте пациентов с послеоперационной фибрилляцией предсердий (158 человек) в сравнении с лицами без аритмии выявлена достоверно значимая ($p < 0,05$) разница размеров левого предсердия, конечного диастолического размера левого желудочка, фракции выброса левого желудочка, толщины стенки левого желудочка, величины систолического давления в легочной артерии и значимой регургитации на митральном клапане. Предоперационная эхокардиограмма может помочь в прогнозировании развития аритмии в послеоперационном периоде.

Актуальность	Фибрилляция предсердий является частым осложнением после операций на сердце. Эта аритмия чаще возникает в течение первых пяти дней после операции, достигая пика между 24 и 72 ч, редко – после первой недели. Изменение деформации полости левого предсердия связано с фиброзом в предсердиях и может свидетельствовать о риске развития новой фибрилляции предсердий.
Цель	Выявить эхокардиографические предикторы впервые диагностированной послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших операцию на «открытом» сердце по любым показаниям.
Материалы и методы	В исследование включены пациенты, прооперированные в кардиохирургическом отделении № 2 ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1» (Краснодар) в период с 1 января 2020 г. по 1 января 2021 г. За анализируемый промежуток времени «открытое» вмешательство выполнено 1 503 пациентам, у 158 из которых выявлена впервые диагностированная послеоперационная фибрилляция предсердий (10,5%).
Результаты	В когорте пациентов с послеоперационной фибрилляцией предсердий в сравнении с лицами без аритмии выявлена достоверно значимая ($p < 0,05$) разница размеров левого предсердия, фракции выброса левого желудочка, толщины стенки левого желудочка, величины систолического давления в легочной артерии и значимой регургитации на митральном клапане.
Заключение	Эхокардиография является основным неинвазивным инструментом анализа сердечной функции до сердечно-сосудистой операции. Использование известных параметров, таких как размер левого предсердия, конечное диастолическое давление, фракция выброса левого желудочка с помощью тканевой допплерографии, является чувствительным маркером возникновения аритмии в раннем послеоперационном периоде.
Ключевые слова	Послеоперационная фибрилляция предсердий • Кардиохирургические операции • Эхокардиографические предикторы • Операции на «открытом» сердце • Мерцательная аритмия • Аортокоронарное шунтирование

Поступила в редакцию: *16.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *26.11.2024;* ***принята к печати:*** *15.12.2024*

Для корреспонденции: *Зоя Геннадьевна Татаринцева, z.tatarintseva@list.ru; адрес: ул. 1 Мая, 167, Краснодар, Российская Федерация, 350086*
Corresponding author: *Zoya G. Tatarintseva, z.tatarintseva@list.ru; address: 167, May 1 St., Krasnodar, Russian Federation, 3500*

ECHOCARDIOGRAPHIC PREDICTORS OF POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION

Z.G. Tatarintseva[1], E.D. Kosmacheva[1, 2]

[1] State Budgetary Healthcare Institution "Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky" of the Ministry of Healthcare of the Krasnodar Region, 167, May 1 St., Krasnodar, Russian Federation, 350086; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, Russian Federation, 350063

Highlights

• Postoperative atrial fibrillation is a common complication after heart surgery. In the presented study, the analysis of data of patients with postoperative atrial fibrillation (158 patients) compared with patients without arrhythmia revealed a statistically significant ($p < 0.05$) difference in the size of the left atrium, end-diastolic size of the left ventricle, the left ventricular ejection fraction, the wall thickness of the left ventricle, the value of systolic pressure in the pulmonary artery and significant regurgitation on the mitral the valve. A preoperative echocardiogram can help predict the development of arrhythmia in the postoperative period.

Background	Postoperative atrial fibrillation is a common complication after heart surgery. The arrhythmia occurs more often during the first five days after surgery, with a peak between 24 and 72 hours, and rarely after the first week. A change in the deformation of the left atrium cavity is associated with atrial fibrosis and may predict the risk of developing a new AF.
Aim	To identify echocardiographic predictors of newly diagnosed postoperative atrial fibrillation in patients who underwent open-heart surgery for any indication.
Methods	The study included patients operated in the Cardiac Surgery Department No. 2 of the State Medical Research Institute-KKB No. 1 of Krasnodar in the period from January 1, 2020 to January 1, 2021. During the analyzed period of time, open heart surgery was performed in 1 503 patients, 158 of whom had newly diagnosed postoperative atrial fibrillation (10.5%).
Results	In the presented study, the analysis of data of patients with postoperative atrial fibrillation compared with patients without arrhythmia revealed a statistically significant ($p < 0.05$) difference in the size of the left atrium, end-diastolic size of the left ventricle, the left ventricular ejection fraction, the wall thickness of the left ventricle, the value of systolic pressure in the pulmonary artery and significant regurgitation on the mitral the valve
Conclusion	Echocardiography is currently the main non-invasive tool for the analysis of cardiac function in the preoperative setting of cardiovascular surgery. The use of known parameters such as left atrial size, end-diastolic pressure, left ventricular ejection fraction using tissue Doppler sonography is a sensitive marker of arrhythmia in the early postoperative period.

Keywords	Postoperative atrial fibrillation • Cardiac surgery • Echocardiographic predictors • Open heart surgery • Atrial fibrillation • Coronary artery bypass grafting

Received: *16.10.2024;* ***received in revised form:*** *26.11.2024;* ***accepted:*** *15.12.2024*

Список сокращений

ЛП	– левое предсердие	ФП	– фибрилляция предсердий
ПОФП	– послеоперационная фибрилляция предсердий	ЭхоКГ	– эхокардиография

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является частым осложнением операций на сердце. Данная аритмия преимущественно возникает в течение первых пяти дней после операции, достигая пика к 24–72 ч, реже – после первой недели [1]. В большинстве случаев ритм спонтанно переходит в синусовый и не требует фармакологического вмешательства. У пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, частота послеоперационной ФП (ПОФП) (30–40%) ниже, чем у больных после операции на клапане (60%) [2]. Искусственное

кровообращение также связано с более высокой частотой ФП, хотя некоторые авторы считают, что разница в заболеваемости при его использовании или без него отсутствует [3].

Механизмы, участвующие в генезе ПОФП, многофакторны, недостаточно изучены и отличаются от таковых, характерных для пароксизмальной ФП. Известно, что после кардиоплегии предсердия сохраняют остаточную электрическую активность, что приводит к различной степени ишемии, несмотря на принятие мер по защите миокарда. Хирургическое вмешательство само по себе вызывает аномалии предсердной проводимости и рефрактерности, а также эктопические предсердные сокращения [4].

Воспаление также играет важную роль в патогенезе ПОФП. Хирургические манипуляции на миокарде, ИК и даже изолированная перикардиотомия могут вызывать воспалительную реакцию разной степени. Клинически это проявляется лейкоцитозом, лихорадкой и аритмией [5], лабораторно – повышением интерлейкина 6, фактора некроза опухоли-α, активации комплемента и С-реактивного белка [6]. Концентрация этих медиаторов начинает повышаться примерно через шесть часов и достигает пика на второй день после операции. Воспалительный процесс в конечном итоге приводит к аномальной анизотропной проводимости, что способствует снижению скорости проведения и неоднородному распространению импульса, а следовательно, повторному входу и возникновению ФП [7]. Таким образом, механизмы ПОФП разнообразны и включают окислительный стресс, воспаление, электролитные нарушения, фиброз предсердий и нарушение механической функции. При этом четкая стратегия предотвращения ПОФП остается неизвестной, а критерии отбора пациентов, которым был бы полезен профилактический подход в периоперационном периоде, пока не определены.

Взаимосвязь эхокардиографических (ЭхоКГ) данных и частоты ПОФП недавно рассмотрена M.J. Kawczynski с соавт. [8]. Изменение деформации полости левого предсердия (ЛП) связано с фиброзом в предсердиях и может указывать на риск развития новой ФП [9]. При тяжелом аортальном стенозе нарушение функции ЛП свидетельствовало о возникновении новой ФП после протезирования клапана независимо от диаметра ЛП [10]. У пациентов с тяжелым митральным стенозом нарушение функции ЛП также было связано с развитием ПОФП [11, 12].

Двумерная эхокардиография позволяет измерить объем предсердий и определить их потенциальное расширение (анатомическая оценка). Доплеровская технология дополнительно позволяет оценить пассивную и активную функции предсердий (функциональная оценка) и распознать ранние признаки ремоделирования предсердий. В последнее время предсердная асинхрония была признана еще одним полезным инструментом функциональной оценки предсердий [13].

Увеличение ЛП связано с развитием ФП в послеоперационном периоде [14]. Большие размеры предсердий ассоциированы с более высоким уровнем фиброза, который меняет структуру и функцию предсердий. Часто обнаруживается высокая корреляция между продолжительностью зубца Р на электрокардиограмме и размером ЛП. Тем не менее в некоторых клинических исследованиях эта связь не подтверждена.

Цель исследования – выявить эхокардиографические предикторы впервые диагностированной послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших операцию на «открытом» сердце по любым показаниям.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты, прооперированные в кардиохирургическом отделении № 2 ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1» (Краснодар) в период с 1 января 2020 г. по 1 января 2021 г. За анализируемый промежуток времени «открытая» операция на сердце была выполнена 1 503 пациентам, у 158 из которых выявлена ПОФП (данная когорта названа основная группа А). Синусовый ритм зафиксирован у 1 243 пациентов, в связи с чем при помощи генератора случайных чисел была сформирована идентичная по количеству человек с основной группой группа сравнения (группа Б), которую составили 160 лиц. Данные о клинических и биохимических параметрах, частоте ПОФП и ее клиническом течении получены из госпитальной базы данных учреждения и оценены ретроспективно. Диагноз ФП основан на критериях, предложенных в руководстве AHA/ACC/HRS 2019 г. по мерцательной аритмии [15]. ФП диагностировали при ее регистрации на электрокардиограмме продолжительностью не менее 30 секунд.

Трансторакальную ЭхоКГ выполняли на аппаратах Phillips (Нидерланды) и Siemens (Германия) с использованием М-, В- и допплеровского режимов. Фракция выброса левого желудочка была рассчитана по методу Симпсона в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии / Европейской ассоциации эхокардиографии [16] и отнесена к нормальной (≥ 55%), умеренно сниженной (40–54%) и значительно сниженной (< 40%).

Критерии исключения: пароксизмальная или хроническая ФП в анамнезе, имплантированные кардиологические устройства, электрофизиологическая аблация в анамнезе. Все послеоперационные записи электрокардиограммы были дважды проверены двумя независимыми исследователями.

Все пациенты при поступлении в стационар

подписывали добровольное информированное согласие, которое вклеивалось в медицинскую стационарную карту. Данное исследование было наблюдательным и не влияло на тактику лечения и ведения пациента.

Статистический анализ

Для анализа данных использовано программное обеспечение IBM SPSS Statistics (IBM Corp., США), версия 18.0. Количественные показатели описаны с использованием среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± SD), медианы (Me) и межквартильного размаха [25%; 75%]. Для изучения корреляционных связей вычисляли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Сравнение средних в двух независимых группах проведено при помощи критерия Манна – Уитни. За критическую величину уровня значимости (p) принимали значение менее 0,05.

Результаты

Всего в раннем послеоперационном периоде ФП развилась у 158 (10,5%) пациентов, в среднем на 3-й послеоперационный день (диапазон 1–6 дней). Демографические и клинические характеристики пациентов из сравниваемых групп представлены в табл. 1.

Пациенты с ПОФП в сравнении с лицами без аритмии были старше, чаще имели сопутствующую гиперлипидемию, избыточную массу тела и в большем количестве случаев были мужского пола. Кроме того, они чаще переносили протезирование клапана сердца или сочетанное вмешательство – протезирование совместно с АКШ (табл. 2).

При сравнении внутригоспитальных осложнений определено, что пациенты с ПОФП чаще имели ишемический инсульт, геморрагические осложнения, желудочковые нарушения ритма (фибрилляцию или трепетание желудочков) и клинически значимые атриовентрикулярные блокады II и/или III степени. Кроме того, у них была выше летальность в раннем послеоперационном периоде (при индексной госпитализации), тогда как острый инфаркт миокарда встречался с одинаковой частотой в сравниваемых группах (табл. 3).

Таким образом, связь между ПОФП и небла-

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Показатель / Parameter	Группа А / Group A, n = 158	Группа Б / Group B, n = 160	p
Мужской пол / Male, n (%)	124 (78,5)	106 (66,3)	0,02*
Возраст, лет / Age, years (M ± SD)	65,0 ± 8,2	61,7 ± 8,6	< 0,001*
Индекс массы тела, кг/м^2 / Body mass index, kg/m^2	26,1 (24,0; 27,8)	25,8 (23,7; 27,7)	0,011*
Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний / Anamnesis of cardiovascular diseases			
Инфаркт миокарда в анамнезе / History of myocardial infarction, n (%)	19 (12)	16 (10)	0,57
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	113 (71,5)	102 (64,6)	0,18
Хроническая сердечная недостаточность II–IV класса по NYHA / Chronic heart failure II–IV class according to NYHA, n (%)	145 (91,8)	148 (92,5)	0,82
Инсульт / Stroke, n (%)	19 (12)	17 (10,6)	0,69
Периферический атеросклероз / Peripheral atherosclerosis, n (%)	77 (48,7)	67 (41,9)	0,22
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний / Risk factors for cardiovascular diseases			
Хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин / Chronic kidney disease with glomerular filtration rate < 60 mL/min, n (%)	39 (24,7)	32 (20)	0,31
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia, n (%)	124 (78,5)	98 (61,3)	< 0,001*
Курение в настоящее время / Current smoker, n (%)	61 (38,6)	54 (33,8)	0,37
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	63 (39,9)	59 (36,9)	0,58

Примечание: *NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов; * достоверное различие (здесь и далее в табл. 2–8).*
Note: *here and further: * a significant difference; NYHA – New-York Heart Association.*

Таблица 2. Особенности оперативного вмешательства у пациентов сравниваемых групп
Table 2. Features of surgical intervention in patients from the compared groups

Показатель / Parameter	Группа А / Group A, n = 158	Группа Б / Group B, n = 160	p
Протезирование клапана сердца / Heart valve replacement, n (%)	79 (50)	35 (21,8)	< 0,001*
Сочетанная операция / Combined surgery, n (%)	21 (13,3)	5 (3,1)	< 0,001*
Аортокоронарное шунтирование / Coronary artery bypass grafting, n (%)	54 (34,2)	124 (77,5)	< 0,001*

гоприятными ранними исходами значимая, в связи с чем становится актуальным поиск предикторов развития ПОФП. Мы предположили, что ЭхоКГ-данные могут быть недорогим, доступным, при этом высокоинформативным индикатором наступления аритмии. С учетом различий в структуре оперативных вмешательств в анализируемых группах сравнение параметров осуществлено отдельно в зависимости от типа хирургической помощи (табл. 4–6).

По данным ЭхоКГ, выполненной всем пациентам при поступлении в стационар (вне зависимости от типа оперативного вмешательства), в когорте пациентов с ПОФП в сравнении с лицами без аритмии выявлена достоверно значимая ($p < 0,05$) разница размеров ЛП, фракции выброса левого желудочка, толщины стенки левого желудочка, величины систолического давления в легочной артерии и значимой регургитации на митральном клапане. Достоверно чаще ПОФП установлена у пациентов с продольным размером ЛП более 40 мм (табл. 7) и фракцией выброса левого желудочка менее 45% (табл. 8).

Обсуждение

Ранее сообщалось, что пожилой возраст, муж-

Таблица 3. Сравнительная оценка осложнений госпитального этапа и летальности в сравниваемых группах
Table 3. Comparative assessment of mortality and complications of the in-hospital stage in the compared groups

Показатель / Parameter	Группа А / Group A, n = 158	Группа Б / Group B, n = 160	p
Ишемический мозговой инсульт / Ischemic brain stroke, n (%)	5 (3,2)	0	0,02*
Летальность / Mortality, n (%)	5 (3,2)	0	0,02*
Острый инфаркт миокарда / Acute myocardial infarction, n (%)	5 (3,2)	3 (1,9)	0,46
Геморрагические осложнения / Hemorrhagic complications, n (%)	82 (51,9)	25 (15,6)	< 0,001*
Фибрилляция или трепетание желудочков / Ventricular fibrillation or flutter, n (%)	15 (9,5)	4 (2,5)	0,008*
Атриовентрикулярная блокада II и/или III степени / Atrioventricular block of II and/or III degree, n (%)	15 (9,5)	3 (1,9)	0,003*

Таблица 4. Эхокардиографические параметры пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование
Table 4. Echocardiographic parameters in patients undergoing coronary artery bypass grafting

Показатель / Parameter	Группа А / Group A, n = 54	Группа Б / Group B, n = 120	p
Левое предсердие, мм / Left atrium, mm	39,3 ± 3,9	37,4 ± 4,7	0,01*
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм / End-diastolic size of the left ventricle, mm	48,4 ± 4,7	46,9 ± 5,1	0,07
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %	45,9 ± 9,9	50,1 ± 10,9	0,02*
Максимальная толщина стенки левого желудочка, мм / Maximum wall thickness of the left ventricle, mm	12,3 ± 2,5	11,9 ± 2,0	0,03*
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст./ Systolic pressure in the pulmonary artery, mmHg	32,5 ± 21,6	20,2 ± 0,4	< 0,001*
Недостаточность митрального клапана с регургитацией ≥ ++, n (%)	24 (44,4)	18 (15)	< 0,001*

Таблица 5. Эхокардиографические параметры пациентов, перенесших протезирование клапана сердца
Table 5. Echocardiographic parameters in patients undergoing valve replacement

Показатель / Parameter	Группа А / Group A, n = 79	Группа Б / Group B, n = 35	p
Левое предсердие, мм / Left atrium, mm	42,9 ± 5,3	40,1 ± 5,7	0,01*
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм / End-diastolic size of the left ventricle, mm	49,5 ± 7,6	51,8 ± 5,8	0,047*
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %	48,4 ± 13,6	53,6 ± 1,9	0,03*
Максимальная толщина стенки левого желудочка, мм / Maximum wall thickness of the left ventricle, mm	12,8 ± 2,5	11,0 ± 2,1	< 0,001*
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. / Systolic pressure in the pulmonary artery, mmHg	30,5 ± 17,6	18,2 ± 0,6	< 0,001*
Недостаточность митрального клапана с регургитацией / Mitral valve insufficiency with regurgitation ≥ ++, n (%)	35 (44,3)	5 (14,2)	0,002*

ской пол и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе связаны с ПОФП [15]. Однако эти факторы риска характерны для многих сердечных осложнений, что затрудняет их применение в клинической практике для точного прогнозирования ПОФП. Предполагается, что повышенный окислительный стресс и/или липоапоптоз увеличивают вероятность мерцательной аритмии, вызывая структурные изменения в предсердиях. Увеличенный размер ЛП также является одним из факторов, способствующих ФП [17]. В кардиохирургии индекс объема ЛП оказался наиболее значимым предиктором ПОФП [18]. Хотя точный механизм того, как увеличение ЛП влияет на развитие ФП, остается неясным, возможное объяснение может быть связано с растяжением предсердий, которое активирует предсердный фиброз и увеличивает предсердный эффективный рефрактерный период, ведущий к предсердной аритмии. В несердечной хирургии связь между объемом ЛП и ПОФП оценена в нескольких исследованиях, ограниченных типом операции и показавших противоречивые результаты [19]. В нашем исследовании доказано влияние увеличенного ЛП (более 40 мм) на частоту развития ПОФП.

Данные нескольких исследований также указывают на то, что внутрипредсердная асинхрония, определяемая с помощью ЭхоКГ, играет незаменимую роль в механизмах развития и прогнозировании ФП в различных клинических сценариях, включая периоперационный период у больных сердечно-сосудистого профиля. Это может быть связано с электрическим ремоделированием ЛП, не зависящим от объема ЛП, и с имеющимся фиброзом, не всегда выявляемым с помощью магнитно-резонансной томографии сердца [20]. Таким образом, ЭхоКГ в настоящее время является основным неинвазивным инструментом анализа предсердий до сердечно-сосудистого вмешательства. Такие известные параметры, как индексированный предсердный объем и конечное диастолическое давление с помощью тканевой допплерографии, являются чувствительными маркерами возникновения ПОФП.

Ограничения

Настоящее исследование имеет несколько огра-

Таблица 6. Эхокардиографические параметры пациентов, перенесших сочетанную операцию на сердца (аортокоронарное шунтирование и протезирование клапана)
Table 6. Echocardiographic parameters in patients undergoing combined cardiac surgery (coronary artery bypass grafting + valve replacement)

Показатель / Parameter	Группа А / Group A, n = 21	Группа Б / Group B, n = 5	p
Левое предсердие, мм / Left atrium, mm	39,7 ± 1,5	38,1 ± 1,2	0,04*
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм / End-diastolic size of the left ventricle, mm	43,7 ± 4,3	42,1 ± 2,2	0,43
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %	50,2 ± 4,1	55,1 ± 3,1	0,02*
Максимальная толщина стенки левого желудочка, мм / Maximum wall thickness of the left ventricle, mm	13,3 ± 3,5	11,7 ± 2,4	0,35
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. / Systolic pressure in the pulmonary artery, mmHg	31,5 ± 14,6	17,2 ± 5,4	0,044*
Недостаточность митрального клапана с регургитацией ≥ ++, n (%)	9 (42,8)	0	0,07

Таблица 7. Взаимосвязь дилатации ЛП и развития ПОФП
Table 7. Relationship of LA dilation with the development of postoperative atrial fibrillation

Показатель / Parameter	Группа А / Group A, n = 158	Группа Б / Group B, n = 160	p
Левое предсердие, мм / Left atrium, mm	39,7 ± 1,5	38,1 ± 1,2	0,04*
Недостаточность митрального клапана с регургитацией ≥ ++, n (%)	9 (42,8)	0	0,07

Таблица 8. Взаимосвязь сниженной фракции выброса левого желудочка и развития ПОФП
Table 8. Association between reduced left ventricular ejection fraction and the development of postoperative atrial fibrillation

Показатель / Parameter	Группа А / Group A, n = 158	Группа Б / Group B, n = 160	p
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction > 45%, n (%)	116 (73,4)	146 (91,3)	< 0,001*
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction ≤ 45%, n (%)	42 (26,6)	14 (8,7)	< 0,001*

ничений. ПОФП определена только в течение короткого периода госпитализации после операции, при этом хирургический стресс может сохраняться даже после выписки пациента и вызывать ПОФП в течение длительного периода времени. Следовательно, в представленном нами наблюдении может быть недооценен риск ПОФП. Кроме того, функция ЛП была изучена только на основании продольного размера. Измерение других параметров ЛП станет предметом нашего дальнейшего исследования.

Заключение

Фибрилляция предсердий является частым осложнением операции на сердце, которое может влиять на исходы пациента. Предшествующие заболевания и возраст создают основу для ремоделирования предсердий, что в сочетании с интра- и послеоперационными факторами способствует появлению ПОФП. Этот каскад событий опосредуется предсердным окислительным стрессом, воспалением, фиброзом, апоптозом и электрическим ремоделированием. Данные патофизиологические изменения создают основу для изменений функции предсердий. Предоперационная эхокардиограмма может указывать на эти изменения и способствует прогнозированию развития ФП в послеоперационном периоде.

Конфликт интересов

З.Г. Татаринцева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Д. Космачева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Татаринцева Зоя Геннадьевна, кандидат медицинских наук врач-кардиолог высшей категории, заведующая кардиологическим отделением № 3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3868-8061

Космачева Елена Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор заместитель главного врача по медицинской части государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация; заведующая кафедрой терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5690-2482

Author Information Form

Tatarintseva Zoya G., PhD, Cardiologist, Head of Cardiology Department No. 3, State Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky” of the Ministry of Healthcare of the Krasnodar Region, Krasnodar, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3868-8061

Kosmacheva Elena D., MD, PhD, Professor, Deputy Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky” of the Ministry of Healthcare of the Krasnodar Region, Krasnodar, Russian Federation; Head of the Department of Therapy № 1, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5690-2482

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Conen D., Alonso-Coello P., Douketis J., Chan M.T.V., Kurz A., Sigamani A., Parlow J.L., Wang C.Y., et al. Risk of stroke and other adverse outcomes in patients with perioperative atrial fibrillation 1 year after non-cardiac surgery. J Eur Heart J. 2020;41:645–51. doi: 10.1093/eurheartj/ehz431.

2. Dave S., Nirgude A., Gujjar P., Sharma R. Incidence and risk factors for development of atrial fibrillation after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. Indian J Anaesth. 2018;62:887–91. doi: 10.4103/ija.IJA_6_18.

3. Omer S., Cornwell L.D., Bakshi A., Rachlin E., Preventza O., Rosengart T.K., Coselli J.S., LeMaire S.A., Petersen N.J., Pattakos G., Bakaeen F.G. Incidence, predictors, and impact of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass

grafting in military veterans. Tex Heart Inst J. 2016;43:397–403. doi: 10.14503/THIJ-15-5532.

4. Gumprecht J., Domek M., Lip G.Y.H., Shantsila A. Invited review: Hypertension and atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and implications for management. J Hum Hypertens. 2019;33:824–36. doi: 10.1038/s41371-019-0279-7.

5. Weymann A., Popoy A.F., Sabashinikav A., Ali-Hasan-Al-Saegh S., Ryazanov M., Tse G., Mirhosseini S.J., Liu T., et al. Baseline and postoperative levels of C-reactive protein and interleukins as inflammatory predictors of atrial fibrillation following cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. Kardiol Pol. 2018;76:440–51. doi: 10.5603/KP.a2017.0242.

6. Pierri M.D., Crescenzi G., Zingaro C., D'Alfonso A., Capestro F., Scocco V., Brugia M., Torracca L. Prevention of atrial fibrillation and inflammatory response after on-pump coronary artery bypass using different statin dosages: A randomized, controlled trial. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2016;64:395–402. doi: 10.1007/s11748-016-0647-y.

7. Tsai Y.T., Lai C.H,. Loh S.H., Lin C.Y., Lin Y.C., Lee C.Y., Ke H.Y., Tsai C.S. Assessment of the risk factors and outcomes for postoperative atrial fibrillation patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. Acta Cardiol Sin. 2015;31:436–43. doi: 10.6515/acs20150609a.

8. Kawczynski M.J., Gilbers M., Van De Walle S., Schalla S., Crijns H.J., Maessen J.G., Schotten U., Maesen B., Bidar E. Role of pre-operative transthoracic echocardiography in predicting post-operative atrial fibrillation after cardiac surgery: A systematic review of the literature and meta-analysis. EP Eur. 2021;23:1731–1743. doi: 10.1093/europace/euab095.

9. Mandoli G.E., Pastore M.C., Benfari G., Bisleri G., Maccherini M., Lisi G., Cameli P., Lisi M., Dokollari A., Carrucola C., Vigna M., Montesi G., Valente S., Mondillo S., Cameli M. Left atrial strain as a pre-operative prognostic marker for patients with severe mitral regurgitation. Int. J. Cardiol. 2020;41:ehaa946.0054. doi: 10.1093/ehjci/ehaa946.0054.

10. Pessoa-Amorim G., Mancio J., Vouga L., Ribeiro J., Gama V., Bettencourt N., Fontes-Carvalho R. Impaired Left Atrial Strain as a Predictor of New-onset Atrial Fibrillation After Aortic Valve Replacement Independently of Left Atrial Size. Rev. Española Cardiol. 2017;71:466–476. doi: 10.1016/j.recesp.2017.09.020.

11. Sabry A.M., Mansour H.A.E., Abo El-azm T.H., Mostafa S.A., Zahid B.S. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation after mitral valve replacement. Egypt. Hear. J. 2017;69:281–288. doi: 10.1016/j.ehj.2017.07.002.

12. Aksu U., Kalkan K., Gulcu O., Aksakal E., Öztürk M., Topcu S. The role of the right atrium in development of postoperative atrial fibrillation: A speckle tracking echocardiography study. J. Clin. Ultrasound. 2019;47:470–476. doi: 10.1002/jcu.22736.

13. Ciuffo L., Tao S., Gucuk Ipek E., Zghaib T., Balouch M., Lima J.A.C., Nazarian S., Spragg D.D., Marine J.E., Berger R.D., Calkins H., Ashikaga H. Intra-Atrial Dyssynchrony During Sinus Rhythm Predicts Recurrence After the First Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. JACC Cardiovasc. Imaging. 2019;12:310–319. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.028.

14. Osranek M., Fatema K., Qaddoura F., Al-Saileek A., Barnes M.E., Bailey K.R., Gersh B.J., Tsang T.S., Zehr K.J., Seward J.B. Left Atrial Volume Predicts the Risk of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery A Prospective Study. J. Am. Coll. Cardiol. 2006;48:779–786. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.054.

15. Bessissow A., Khan J., Devereaux P.J., Alvarez-Garcia J., Alonso-Coello P. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiac and cardiac surgery: an overview. J Thromb Haemost. 2015;13 Suppl 1:S304-12. doi: 10.1111/jth.12974.

16. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

17. Pritchett A.M., Jacobsen S.J., Mahoney D.W., Rodeheffer R.J., Bailey K.R., Redfield M.M. Left atrial volume as an index of left atrial size: A population-based study. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1036–43. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02981-9.

18. Brecher O., Gulati H., Roistacher N., Zhang H., Shi W., Thaler H.T., Amar D. Preoperative echocardiographic indices of diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery. Anesth Analg. (2017) 124:1099–104. doi:10.1213/ANE.0000000000001471.

19. Ai D,. Lasala J., Mehran J.R., Xu G., Banchs J., Cata J.P. Preoperative echocardiographic parameters of diastolic dysfunction did not provide a predictive value for postoperative atrial fibrillation in lung and esophageal cancer surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. (2015) 29:1127–30. doi:10.1053/j.jvca.2015.01.012

20. Mărgulescu A.D., Nuñez-Garcia M., Alarcón F., Benito E.M., Enomoto N., Cozzari J., Chipa F., Fernandez H., Borras R., Guasch E., Butakoff C., Tolosana J.M., Arbelo E., Camara O., Mont L. Reproducibility and accuracy of late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance measurements for the detection of left atrial fibrosis in patients undergoing atrial fibrillation ablation procedures. Europace.2019;21:724–731. doi: 10.1093/europace/euy314.

Для цитирования: *Татаринцева З.Г., Космачева Е.Д. Эхокардиографические предикторы послеоперационной фибрилляции предсердий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 41-48. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-41-48*

To cite: *Tatarintseva Z.G., Kosmacheva E.D. Echocardiographic predictors of postoperative atrial fibrillation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 41-48. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-41-48*

УДК 616.12-089-06:616.125-008.318
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-49-50

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ. ВСЕ ЛИ ПРОБЛЕМЫ РЕШЕНЫ?

В.В. Кашталап

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

Во втором выпуске журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» за 2025 г. мое внимание привлекла проблема, затронутая коллегами из Краснодара (Татаринцева З.Г., профессор Космачева Е.Д.) в статье «Эхокардиографические предикторы послеоперационной фибрилляции предсердий». Следует отметить, что послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) может осложнять от 15 до 40% кардиохирургических операций [1]. С увеличением возраста пациента, подвергающегося вмешательству, частота ее возникновения непрерывно увеличивается, достигая 50% у пациентов старше 80 лет. Частота этой аритмии также связана с распространенностью основных кардиоваскулярных и соматических заболеваний и состояний, которые повышают риск развития ФП и ПОФП (артериальная гипертония, ожирение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, курение). Во время операции, особенно с использованием искусственного кровообращения, происходят значимые изменения в прооксидантном статусе пациента, происходит дисрегуляция обмена кальция, дисфункция митохондрий, активно протекает системный воспалительный ответ, активируются профибротические процессы в предсердиях (структурное и функциональное ремоделирование), что приводит к электрической нестабильности миокарда и провоцирует так называемый «предсердный электрический шторм», который приводит к развитию пароксизма ФП. Все перечисленные механизмы во время операции носят острый характер, однако у возрастного и коморбидного пациента они могут протекать длительное время бессимптомно, вызывая дилитацию предсердий, интрамиокардиальный фиброз и нарушение их функций и, что предрасполагает к реализации проаритмического потенциала во время операции, которая служит неким триггером для развития ПОФП у пациентов, уже предрасположенных к этому. Излишне говорить, что таким триггером может выступать не только операционный стресс, но острое заболевание, алкогольный эксцесс и так далее. Таким образом, ПОФП может быть определяющим признаком «готовности» миокарда предсердий к дальнейшей реализации проаритмического потенциала в виде повторных пароксизмов ФП. При этом хорошо известно, что любая форма ФП многократно увеличивает риск развития ишемических осложнений, включая тяжелые эмболические инсульты [2]. В течение многих лет эксперты обсуждали несколько актуальных вопросов, связанных с ПОФП, а именно:

а) можно ли на основании клинических или инструментальных критериев достоверно прогнозировать риск развития ПОФП при выполнении кардиохирургических и некардиохирургических операций?

б) нужно ли после одного эпизода спровоцированной ПОФП назначать антикоагулянтную профилактику инсульта и системных эмболий неопределенно долго? [3–4].

На первый вопрос частично дает ответ статья наших коллег из Краснодара. В представленном исследовании в когорте пациентов с ПОФП (10,5% пациентов от общего числа прооперированных больных) в сравнении с лицами без ФП выявлена достоверно значимая ($p < 0,05$) разница размеров левого предсердия, конечного диастолического размера левого желудочка, фракции выброса левого желудочка, толщины стенки левого желудочка, величины систолического давления в легочной артерии и значимой регургитации на митральном клапане. Авторы делают вывод, что предоперационная эхокардиограмма может помочь в прогнозировании развития аритмии в послеоперационном периоде. Следует отметить, что ранее авторы из Аргентины в обзорной статье [5] отмечали возможность использования эхокардиографических показателей деформации предсердий для прогнозирования развития ПОФП, поскольку именно эти показатели в наибольшей степени отражают процессы мультифакторного ремоделирования предсердий. Другие авторы предлагают сосредоточиться на разработке шкал наподобие индекса коморбидности с учетом различных заболеваний, наиболее ассоциирующихся с риском ПОФП, а также с учетом возраста пациента и тяжести его астении [6]. Так или иначе, проблема эффективного прогнозирования риска развития ПОФП далека от своего решения. По всей вероятности, для этого требуется проведение достаточно крупных регистровых исследований, однако достаточно сложно будет в этом случае разработать и соблюсти единообразные критерии включения. С другой стороны, можно с уверенностью сказать, что на второй вопрос дан достаточно четкий ответ. Да, даже однократный пароксизм ПОФП при наличии у

пациента высокого риска инсульта и системных эмболий является показанием для назначения эффективной антикоагулянтной профилактики неопределенно долго. Именно этот постулат впервые был озвучен в Рекомендациях по ведению фибрилляции предсердий Европейского общества кардиологов в 2024 г. [2]. Так, в тексте указывается, что эпизод ПОФП повышает риск повторных эпизодов ФП в 4–5 раз в течение следующих 5 лет. Проведенный метаанализ наблюдательных исследований свидетельствует о том, что у пациентов с ПОФП назначение антикоагулянтов после кардиохирургических операций может иметь протективный эффект о отношении риска смерти от всех причин и ассоциируется с более низким риском тромбоэмболических событий, но сопровождается более высокой частотой кровотечений. При этом лечение ПОФП должно проводится согласно алгоритму «AF-CARE» для триггер-индуцированной ФП (по пути ведения пациентов с впервые выявленной ФП). Этот алгоритм включает в себя 4 основных направления:

• C – управление коморбидностью и факторами риска ФП;

• A – профилактика ишемического инсульта и системной эмболии с помощью назначения антикоагулянтной терапии;

• R – уменьшение симптомов за счет контроля частоты сокращений сердца и ритма;

• E – оценка и динамическое наблюдение пациента (диспансерное наблюдение).

Следует отметить, что идеология стратегии AF-CARE основана на улучшении совместного принятия решений медицинским работником с пациентами или членами их семей, лицами, осуществляющими уход за больным, за счет их активного вовлечения в ведение больных, обучения, а также активного и всестороннего обсуждения пользы и риска различных вариантов лечения ФП. Подход AF-CARE должен быть мультидисциплинарным, с привлечением врачей различных специальностей, он рекомендован всем пациентам с ФП, независимо от пола, этнической принадлежности и социально-экономического статуса, чтобы обеспечить равенство в оказании медицинской помощи и улучшить результаты лечения. Конкретный клинический пример успешной реализации такой стратегии был приведен нами в одной из недавних публикаций [2].

Впервые в клинических рекомендациях международного уровня [2] с классом IIa и уровнем доказательности B сформулирована следующая позиция для практических врачей: «Длительную антикоагулянтную терапию следует рассмотреть у пациентов с ПОФП после кардиохирургических и некардиохирургических оперативных вмешательств и повышенным тромбоэмболическим риском с целью снижения риска инсульта и тромбоэмболии». Можно с уверенностью говорить, что ответ на второй вопрос о необходимости антикоагулянтной профилактики инсультов и системных эмболий даже при однократном эпизоде ПОФП, дан вполне конкретный и определенный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Royster RL, Deng H, Whalen SP. Postoperative Atrial Fibrillation. Anesth Analg. 2017 Jul;125(1):10-12. doi: 10.1213/ANE.0000000000002070

2. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, De Potter TJR, Dwight J, Guasti L, Hanke T, Jaarsma T, Lettino M, Løchen ML, Lumbers RT, Maesen B, Mølgaard I, Rosano GMC, Sanders P, Schnabel RB, Suwalski P, Svennberg E, Tamargo J, Tica O, Traykov V, Tzeis S, Kotecha D; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176

3. Bjerrum E, Wahlstroem KL, Gögenur I, Burcharth J, Ekeloef S. Postoperative atrial fibrillation following emergency noncardiothoracic surgery: A systematic review. Eur J Anaesthesiol. 2020 Aug;37(8):671-679. doi: 10.1097/EJA.0000000000001265

4. Waterford SD, Ad M. 7 Pillars of Postoperative Atrial Fibrillation Prevention. Innovations (Phila). 2021 Nov-Dec;16(6):498-503. doi: 10.1177/15569845211043485

5. Sánchez FJ, Pueyo E, Diez ER. Strain Echocardiography to Predict Postoperative Atrial Fibrillation. Int J Mol Sci. 2022 Jan 25;23(3):1355. doi: 10.3390/ijms23031355

6. Hassler KR, Ramakrishna H. Predicting Postoperative Atrial Fibrillation: The Search Continues. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2022 Oct;36(10):3738-3739. doi: 10.1053/j.jvca.2022.06.007

7. Седых Д.Ю., Кашталап В.В. Комплексная органопротекция пациента с фибрилляцией предсердий. О чем говорят новые клинические рекомендации Европейского кардиологического общества 2024 г.? РМЖ. Медицинское обозрение. 2025;9(1):43–51. DOI: 10,32364/2587-6821-2025-9-1-6 [Sedykh D.Yu., Kashtalap V.V. Systemic organoprotection in a patient with atrial fibrillation. What do the new 2024 ESC Guidelines say? Russian Medical Inquiry. 2025;9(1):43–51 (in Russ.). DOI: 10,32364/2587-6821-2025-9-1-6]

Для цитирования: *Кашталап В.В. Послеоперационная фибрилляция предсердий. Все ли проблемы решены? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 49-50. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-49-50*

To cite: *Kashtalap V.V. Postoperative atrial fibrillation. Have all the problems been solved? Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 49-50. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-49-50*

УДК 616-009.8
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-51-62

ФАКТОРЫ РИСКА УХУДШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПОСЛЕ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ

О.А. Осипова[1], А.В. Сердюкова[1], Б.Ю. Гололобов[1], Э.В. Фесенко[2], А.В. Барыкина[3, 4], А.С. Пономарев[5, 6], А.У. Гехаев[7, 8], О.А. Трубникова[9], И.Н. Кухарева[9], Е.А. Воронина[10]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, 85, Белгород, Российская Федерация, 308015; [2] Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 91, Волоколамское шоссе, Москва, Российская Федерация, 125371; [3] Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Волоколамское шоссе, 116, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 125371; [4] Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», ул. Некрасова, 8/9, Белгород, Российская Федерация, 308007; [5] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, 3, Екатеринбург, Российская Федерация, 620028; [6] Общество с ограниченной ответственностью «Бьюти Лайф», ул. Энгельса, 36, Екатеринбург, Российская Федерация, 620026; [7] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чеченский государственный университет имени Ахмата Абдулхамидовича Кадырова», ул. А. Шерипова, 32, Грозный, Российская Федерация, 364907; [8] Государственное бюджетное учреждение «Республиканский онкологический диспансер», ул. Леонова 81, Грозный, Российская Федерация, 364029; [9] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [10] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», ул. Красная, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650000

Основные положения

• Влияние каротидной эндартерэктомии на когнитивный статус пациентов остается спорным, так как пациенты с атеросклерозом сонных артерий страдают хронической церебральной недостаточностью, некоторые перенесли транзиторные ишемические атаки, ишемический инсульт, имеют факторы риска прогрессирования атеросклеротического процесса.

Актуальность	Для профилактики первичного и вторичного ишемического инсульта у пациентов со стенозирующими и деформирующими поражениями брахиоцефальных сосудов уже более 65 лет выполняется каротидная эндартерэктомия. Многочисленные исследования показывают, что реваскуляризация сонной артерии не только защищает от инсульта, но и может привести к изменению когнитивных функций. Однако, влияние каротидной эндартерэктомии на когнитивный статус пациентов остается спорным, так как пациенты с атеросклеротическим поражением сонных артерий страдают хронической сосудистой и церебральной недостаточностью, некоторые перенесли транзиторные ишемические атаки, ишемический инсульт, поэтому имеющиеся данные неоднозначны и достаточно противоречивы.
Цель	Определения предикторов ухудшения когнитивных функций у пациентов с гемодинамически значимым атеросклерозом сонных артерий через 6 месяцев после каротидной эндартерэктомии.
Материалы и методы	Проведено исследование 110 пациентов с атеросклерозом сонных артерий, которым выполнена каротидная эндартерэктомия. При госпитализации оценен когнитивный статус, изучены показатели липидного профиля, матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), рассчитан индекс системного иммунного воспаления (SII), соотношение нейтрофилов и лейкоцитов (NLR), тромбоцитов к лимфоцитам (PLR). Через 6 месяцев выявлена группа пациентов со снижением когнитивных функций.

Для корреспонденции: *Ольга Александровна Осипова, osipova_75@inbox.ru, адрес: ул. Победы, 85, Белгород, Российская Федерация, 308015*
Corresponding author: *Olga A. Osipova, osipova_75@inbox.ru; address: 85, Pobedy St., Belgorod, Russian Federation, 308015*

Результаты	Пациенты в группе с ухудшением когнитивных функций чаще страдали сахарным диабетом (p = 0,025), в анамнезе перенесли нарушение мозгового кровообращения (p = 0,006), распространено табакокурение (p < 0,001), имели повышенный уровень ЛПНП (p = 0,015). В этой группе отмечалось повышение показателей системного воспаления и фиброза: NLR на 8,1% (p = 0,037), SII на 15,8% (p = 0,004), ММП-9 на 51,7% (p < 0,001), MCP-1 на 21,2% (p < 0,001).
Заключение	В исследовании установлено, что основными факторами риска ухудшения нейропсихического статуса через полгода после каротидной эндартерэктомии по данным анализа являются сахарный диабет, перенесенное ОНМК, когнитивные функции до оперативного лечения, уровень ММП-9 и MCP-1 при поступлении в стационар.
Ключевые слова	Атеросклероз сонных артерий • Каротидная эндартерэктомия • Когнитивная функция

Поступила в редакцию: *26.12.2024;* ***поступила после доработки:*** *03.02.2025;* ***принята к печати:*** *13.03.2025*

RISK FACTORS FOR COGNITIVE IMPAIRMENT AFTER CAROTID ENDARTERECTOMY

O.A. Osipova[1], A.V. Serdyukova[1], B.Yu. Gololobov[1], E.V. Fesenko[2], A.V. Barykina[3, 4], A.S. Ponomarev[5, 6], A.U. Gehaev[7, 8], O.A. Trubnikova[9], I.N. Kukhareva[9]

[1] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod State University", 85, Pobedy St., Belgorod, Russian Federation, 308015; [2] Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency», 91, Volokolamsk Hwy, Moscow, Russian Federation, 125371; [3] Autonomous nonprofit organization "Research medical center "Gerontology", 116, bld. 1, Volokolamsk Hwy., Moscow, Russian Federation, 125371; [4] Regional State Budgetary Healthcare Institution «Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph», 8/9, Nekrasova St., Belgorod, Russian Federation, 308007; [5] Ural State Medical University, 3, Repina St., Ekaterinburg, Russian Federation, 620028; [6] Beauty Life Limited Liability Company, 36, St. Engels, Yekaterinburg, Russian Federation, 620026; [7] Kadyrov Chechen State University, 32, A. Sheripova St., Grozny, Russian Federation, 364907; [8] State Budgetary Institution «Republican Oncology Dispensary», 81, St. Leonova, Grozny, Russian Federation, 364029; [9] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation, 6, blvd. named after Academic L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002; [10] Kemerovo State University, 6, Krasnaya St., Kemerovo, Russian Federation, 650000

Highlights

• The effect of carotid endarterectomy on the cognitive status of patients remains controversial, as patients with carotid artery atherosclerosis suffer from chronic cerebral insufficiency, some have suffered transient ischemic attacks, ischemic.

Background	Carotid endarterectomy has been performed for more than 65 years to prevent primary and secondary ischemic stroke in patients with stenosing and deforming lesions of brachiocephalic vessels. Numerous studies show that revascularization of the carotid artery not only protects against stroke, but can also lead to changes in cognitive functions. However, the effect of carotid endarterectomy on the cognitive status of patients remains controversial, since patients with atherosclerotic lesions of the carotid arteries suffer from chronic vascular and cerebral insufficiency, some have suffered transient ischemic attacks, ischemic stroke, therefore the available data are ambiguous and quite contradictory.
Aim	To determine the risk factors for cognitive impairment in patients after carotid endarterectomy after 6 months.
Methods	A study of 110 patients with atherosclerosis of the carotid arteries who underwent carotid endarterectomy was conducted. Upon hospitalization, cognitive status was assessed, echocardiography, lipid profile, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9),

monocytic chemoattractant protein-1 (MCP-1) were studied, the index of systemic immune inflammation (SII), the ratio of neutrophils and leukocytes (NLR), platelets to lymphocytes (PLR) were calculated. After 6 months, a group of patients with decreased cognitive function was identified.

Results The following factors of cognitive decline were determined: type 2 diabetes mellitus ($p < 0.025$), a history of cerebral circulatory disorder ($p < 0.006$), elevated LDL ($p < 0.05$). In the group with impaired cognitive function, an increase in indicators of systemic inflammation and fibrosis was determined: NLR by 8.1% ($p < 0.05$), PLR by 4.5% ($p > 0.05$), (SII) by 15.8% ($p < 0.01$), MMP-9 by 51.7% ($p < 0.001$), MCP-1 by 21.2% ($p < 0.001$). After 6 months in this group, it was found that the emission fraction decreased by 10.3% ($p < 0.01$). The average LDL level was 16.7% higher ($p < 0.05$).

Conclusion Risk factors for cognitive impairment six months after carotid endarterectomy were diabetes mellitus, tobacco smoking, uncontrolled hypertension, multifocal atherosclerosis, a history of stroke, dyslipidemia, increased levels of fibrosis markers and indicators of systemic inflammation.

Keywords Carotid artery atherosclerosis • Carotid endarterectomy • Cognitive functions

Received: *26.12.2024;* ***received in revised form:*** *03.02.2025;* ***accepted:*** *13.03.2025*

ORIGINAL STUDIES

Список сокращений

ДИ	–	доверительный интервал	MCP-1	–	хемоаттрактантный белок-1
КЭА	–	каротидная эндартерэктомия	MMSE	–	Mini Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса)
ЛПНП	–	липопротеины низкой плотности			
ММП-9	–	матриксная металлопротеиназа-9	MoCa	–	Монреальская шкала оценки когнитивных функций
ОНМК	–	острое нарушение мозгового кровообращения	NLR	–	количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов
ОШ	–	отношение шансов			
ПОКД	–	послеоперационная когнитивная дисфункция	PLR	–	количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов
ТИА	–	транзиторная ишемическая атака	SII	–	системный иммунно-воспалительный индекс

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности во всем мире [1]. Более чем две трети из них составляют ишемический инсульт, ишемическая болезнь сердца и заболевания периферических артерий. Инсульт является наиболее распространенной причиной инвалидности и смертности в мире. По данным отчета The 2016 Global Burden of Disease, опубликованном в 2019 г., каждые четвертый человек перенесет инсульт в течение жизни. Ежегодно в мире прогнозируется развитие 9,6 млн инсультов с ростом заболеваемости по мере старения населения, при этом 85 % случаев приходится на долю ишемического инсульта [2]. На долю первичных инсультов приходится около 70%, около 5–10% пациентов имеют рецидивы. Важным фактором развития патологии головного мозга является атеросклероз с поражением артерий головы и шеи, а также артериальная гипертензия [3].

Снижение перфузии головного мозга играет важную роль в инициировании оксидантного стресса, приводящего к повреждению и гибели нейронов. Среди множества протеолитических ферментов, принимающих участие в повреждении мозга, большое внимание отводится интерлейкинам и семейству матриксных металлопротеиназ (ММП), в том числе ММП-9. В своем исследовании Tobin M. K. установил, что инфаркт мозга может вызывать отсроченное повреждение головного мозга за счет нейровоспаления [4]. А у пациентов, страдающих сосудистой деменцией, в цереброспинальной жидкости определяются повышенные концентрации ММП-9 [5].

Каротидная эндартерэктомия (КЭА) является одним из эффективных методом лечения у пациентов с тяжелым каротидным стенозом. Раннее из-за большой разнородности дизайна исследований и отсутствия стандартизации тестов оценки когнитивных функций однозначные выводы об эффективности КЭА сделать было сложно, однако последнее время появляется всё больше научных доказательств того, что КЭА эффективна в борьбе с ухудшением нейрокогнитивных функций. В то же время ряд исследований показали, что у пациентов, перенесших оперативное лечение на сонных артериях, частота встречаемости послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) составляет от 6 до 30% [6]. Снижение когнитивных способностей

через 3 месяца может быть фактором риска плохой долгосрочной выживаемости. ПОКД является сложным и многофакторным заболеванием, взаимодействие между предрасполагающими и провоцирующими факторами играет жизненно важную роль в развитии ПОКД [7].

Медико-социальная значимость послеоперационной когнитивной дисфункции определяет необходимость поиска способов ее диагностики и разработки стратегий профилактики [8].

Цель исследования: определения предикторов ухудшения когнитивных функций у пациентов с гемодинамически значимым атеросклерозом сонных артерий через 6 месяцев после каротидной эндартерэктомии.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения сосудистой хирургии ОГБУЗ БОКБ Святителя Иоасафа, г. Белгород. Набор и наблюдение пациентов осуществлялся в период с 2021–2023 г. Включено 110 исследуемых, в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст 65,4 ± 6,02), с поражением брахиоцефальных артерий: стеноз внутренней сонной артерии 70–99% по NASCET (Североамериканское исследование симптомной каротидной эндартерэктомии-North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) при отсутствии эпизодов перенесенной транзиторной ишемической атаки (ТИА) или острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также стеноз внутренней сонной артерии по данным экспертного УЗИ БЦА от 50 до 60% по NASCET с учетом морфологической нестабильности атеросклеротической бляшки (изъязвление, кровоизлияние в бляшку, флотация интимы, пристеночный тромб) с учетом неврологической симптоматики – ТИА или ОНМК. Всем пациентом выполнено оперативное лечение с помощью двух методик: классическая с синтетической заплаткой и эверсионная каротидная эндартерэктомия. В дальнейшем пациенты получали базовую медикаментозную терапию, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, статины, эзетимиб, антиагрегантную терапию.

Пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование считали: постинфарктный кардиосклероз, реваскуляризация миокарда в анамнезе, фракция выброса менее 50%, фибрилляция/трепетание предсердий, сердечная недостаточность IIБ и выше, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы, мочевыделительной системы в стадии обострения, острая почечная недостаточность и хроническая болезнь почек стадии 4 и выше; критические стенозы митрального и аортального клапана, перенесенные оперативные вмешательства в ближайшие 6 месяцев, сопутствующие острые воспалительные, инфекционные, онкологические заболевания, хронические заболевания в стадии декомпенсации, анемия средней и тяжелой степени тяжести по данным клинического анализа крови.

Количество мужчин в группе составило 78 (70,9%); женщин – 32 (29,1%) человек (табл. 1). Исследование проводилось в два этапа: I этап – за 2 дня

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика изучаемой группы больных
Table 1. Clinical and demographic characteristics of the studied group of patients

Показатель / Indicators	Группа / Group (n = 110)
Возраст, лет / Age, years	65,4 ± 6,02 (мин / min – 46, макс / max – 75)
Мужчины, абс. (%) / Men, abs. (%)	78 (70,9%)
Женщины, абс. (%) / Women, abs. (%)	32 (29,1%)
Наличие ГБ, абс. (%) / Availability of hypertension, abs. (%)	110 (100%)
Наличие неконтролируемой АГ при поступлении, абс. (%) / The presence of uncontrolled AH at admission, abs. (%)	37 (33,6%)
ЧСС / HR	70 [67; 74]
I ФК ХСН по NYHA, абс. (%) / I FC CHF according to NYHA, abs. (%)	67 (60,9%)
II ФК ХСН по NYHA, абс. (%) / II FC CHF according to NYHA, abs. (%)	43 (39,1%)
ОНМК, абс. (%) / ACA, abs. (%)	43 (39,1%)
Стенокардия напряжения, абс. (%) / Angina pectoris, abs. (%)	18 (16,4%)
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%) / Type 2 diabetes mellitus, abs. (%)	29 (26,4%)
Атеросклероз артерий нижних конечностей / Atherosclerosis of the arteries of the lower extremities	21 (19,1%)
Курение, абс (%) / Smoking, abs. (%)	42 (38,2%)
Ожирение (в т. ч. абдоминальное), абс. (%) / Obesity (including abdominal), abs. (%)	28 (25,5%)
Индекс массы тела, кг/м^2 / Body mass index, kg/m^2	26,7
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/L	4,2
ХС ЛНП, ммоль/л / LDL cholesterol, mmol/L	3,5
СКФ, мл/мин/1,73 м^2 / GFR, mL/min/1.73 m^2	76

Примечание: *АГ– артериальная гипертензия; ГБ – гипертоническая болезнь; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОХС – общий холестерин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФК – функциональный класс; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.*
Note: *ACA – acute cerebrovascular accident; AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; CHF – chronic heart failure; FC – functional class; GFR – glomerular filtration rate; HR – heart rate; LDL cholesterol – low-density lipoprotein cholesterol; NYHA – New York Heart Association; TC – total cholesterol.*

до оперативного лечения; II этап – через 6 месяцев после операции. После повторного тестирования и изучения когнитивных функций через 6 месяцев, все больные были разделены на 2 группы: 1 группа – 21 пациент, у которых произошло ухудшение когнитивных функций, 2 группа – 89 человек с улучшением когнитивных функций. Критериями улучшения когнитивных функций было принято улучшение общего балла по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE – Mini-Mental State Examination) и Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCa – Montreal Cognitive Assessment).

На I этапе в общем анализе крови проводился подсчет лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов с целью определения соотношения нейтрофилов и лейкоцитов (NLR – neutrophil to lymphocyte ratio) по формуле: нейтрофилы (количественно)/лимфоциты (количественно), тромбоцитарно-лимфоцитарное (PLR – platelet-to-lymphocyte ratio) соотношение определялось по формуле: тромбоциты/лимфоциты (количественно). Системный иммунно-воспалительный индекс (SII – Systemic Immune-Inflammation Index) рассчитывался по формуле SII = тромбоциты х нейтрофилы / лейкоциты. В биохимическом исследования крови определяли липидный спектр сыворотки крови – концентрацию общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Определение уровня хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1 – Monocyte chemoattractant protein-1) и матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) проводили иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов для количественного определения, согласно инструкции производителя. Для проведения исследования выбраны высокочувствительные наборы «МСР-1-1-ИФА-БЕСТ» (Россия), Human MMP-9 (ELISA, США), Human TIMP-1 (ELISA, США). Оценка когнитивных функций проводилась по краткой шкале MMSE. Результаты теста трактовались следующим образом: 28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций; 24–27 баллов – преддементные когнитивные нарушения; 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности; 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности; 0–10 баллов – тяжелая деменция. А также по шкале МоСа, где оценка выше 26 баллов указывает на отсутствие когнитивных нарушений, оценка 24–26 балла указывает на умеренные, а оценка ниже 24 баллов – тяжелые когнитивные нарушения. Для определения функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) использовалась классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Всем больным проводилось цветовое триплексное сканирование внечерепных отделов БЦА аппаратом Logiq E9 («GE Healthcare», США, 2016) для определения локализации, степени атеросклеротического поражения. Степень стеноза вычислялась по формуле NASCET– отношение разности величины диаметра ВСА дистальнее места стеноза к величине свободного (от интимы до интимы) просвета сосуда в области стеноза, выраженное в процентах [9].

При статистической обработке результатов использована программа IBM SPSS Statistics 26.0.0. Для описания качественных признаков применяли абсолютные и относительные показатели (n (%). Сравнение динамики показателей в точках 1 и 2 производилось при помощи критерия Вилкоксона – при непараметрическом распределении и при помощи парного t-критерия Стьюдента – при правильном распределении. Для четырехпольных таблиц рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Критерием статистической значимости принимался при $p < 0,05$. Исследование влияния независимых переменных на зависимую переменную проводилось при помощи регрессионного анализа. Модель оценки факторов, влияющих на прогноз, определялась исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка.

Результаты

Нами установлено, что у пациентов изучаемой группы при оценке когнитивного статуса средний балл по шкале MMSE при поступлении составил 27 (25; 27) и был достоверно ниже ($p < 0,001$), чем через 6 месяцев после каротидной эндартерэктомии 28 (27; 29). В первой группе с ухудшением когнитивных функций средний балл до и после операции составил 25 (24; 27), у пациентов второй группы с улучшением когнитивных функций до операции 27 (25;27), после операции 29 (27; 29), ($p < 0,001$). По шкале МоСа в общей группе до каротидной эндартерэктомии средний балл составил 25 (24; 26), после операции 27 (26; 28), ($p < 0,001$). До операции в 1 и 2 группе средний МоСа балл составил 25 (24; 26), после операции через 6 месяцев был в двух группах достоверно выше ($p = 0,045$), в 1 группе – 26 (26; 27), а во 2 группе – 27 (26; 28).

Нами установлено, что пациенты первой группы (с ухудшением когнитивных функции) чаще страдали сахарным диабетом (Δ26,3%, $p = 0,025$), неконтролируемой артериальной гипертензией (Δ 13,1%, $p = 0,023$), атеросклерозом артерий нижних конечностей (Δ15,3%, $p = 0,039$), в анамнезе перенесли нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (Δ34,1%, $p = 0,006$), чаще было распространено табакокурение (Δ23,7%, $p < 0,001$), имели более высокий уровень ЛПНП и целевые цифры достигали на момент поступления в стационар всего 14,3% (Δ11,5%, $p = 0,015$) по сравнению с пациентами с улучшением когнитивной функции (табл. 2).

Показатели системного воспаления, ММП-9 и МСР-1 в изучаемых группах больных на I этапе исследования представлены в табл. 3.

При анализе полученных данных в нашем исследовании, установлено, что пациенты с ухудшением когнитивных функций имели достоверно выше индекс NLR на 8,1% (p = 0,037) и SII на 15,8% (p = 0,004), в сравнении с группой пациентов с улучшением когнитивных функций, по индексу PLR достоверных различий не было.

При анализе маркеров фиброза определены достоверно значимые различия. У пациентов, которые имели ухудшение когнитивных функции после проведения каротидной эндартерэктомии показатели концентрации ММП-9 до операции оказались значимо выше (на 51,7%), чем у пациентов с положительной динамикой в послеоперационном периоде (p < 0,001). Также установлен в группе с ухудшением когнитивной функции более высокий уровень хемокина MCP-1, на 22,2% (p < 0,001).

Показания и объем оперативного вмешательства определялись индивидуально сосудистым хирургом на основании характера поражения BCA (длина

Таблица 2. Сравнение показателей в подгруппах с улучшением и ухудшением когнитивной функции
Table 2. Comparison of indicators in subgroups with improvement and deterioration of cognitive function

Показатель / Parameter	Динамика когнитивной функции / Dynamics of cognitive function		p
	Ухудшение / Decline (n = 21)	Улучшение / Improvement (n = 89)	
Возраст, лет / Age, years	67 [60,5; 71]	65 [61; 70,5]	0,687
ИМТ / BMI	25,6 [24,2; 27,4]	27,1 [24,5; 30,1]	0,319
Женщины/мужчины / Women/men	3 / 18	29 / 60	0,115
Наличие неконтролируемой АГ при поступлении, абс. / The presence of uncontrolled AH at admission, abs. (%)	7 (33,3)	18 (20,2)	0,023*
Курение, абс. / Smoking, abs. (%)	12 (57,1)	30 (33,7)	< 0,001*
II ФК ХСН по NYHA, абс. / NYHA CHF FC II, abs. (%)	8 (38,1)	35 (39,3)	1,0
Ожирение (в т.ч. абдоминальное), абс. / Obesity (including abdominal), abs. (%)	5 (23,8)	23 (25,8)	0,627
ОНМК, абс. / ACA, abs. (%)	14 (66,7)	29 (32,6)	0,006*
Сахарный диабет 2 тип, абс. / Type 2 diabetes mellitus, abs. (%)	10 (47,6)	19 (21,3)	0,025*
Стенокардия напряжения, абс. / Angina pectoris, abs. (%)	4 (19,1)	14 (15,7)	0,324
Наличие ХБП, абс. / The presence of CKD, abs. (%)	17 (81)	64 (71,9)	0,432
Целевой уровень ХС ЛНП, абс. (%) при поступлении / Target level of LDL cholesterol, abs. (%) upon admission	3 (14,3)	23 (25,8)	0,015*
Атеросклероз артерий нижних конечностей / Atherosclerosis of the arteries of the lower extremities	7 (33,3)	16 (18)	0,039*

Примечание: ** статистически значимая достоверность; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФК – функциональный класс; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.*
Note: ** statistically significant reliability; ACA – acute cerebrovascular accident; AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease; FC – functional class; LDL cholesterol – low-density lipoprotein cholesterol; NYHA – New York Heart Association.*

Таблица 3. Сравнение показателей системного воспаления и фиброза в подгруппах с улучшением и ухудшением когнитивной функции при поступлении
Table 3. Comparison of indicators of systemic inflammation and fibrosis in subgroups with improvement and deterioration of cognitive function at admission

Показатель / Parameter	Динамика когнитивных функций / Dynamics of cognitive function		p
	Ухудшение / Decline (n = 21)	Улучшение / Improvement (n = 89)	
Индекс NLR / NLR Index	1,98 [1,67; 2,29]	1,82 [1,58; 2,16]	0,037*
Индекс PLR / The PLR index	95,51 [77,38; 130,59]	100 [78,69; 126,18]	0,935
Индекс SII / The SII index	511,9 [393,7; 633,92]	448,86 [361,6; 587,9]	0,004*
ММП-9, нг/мл / MMP-9, ng/mL	285,32 [164,72;314,47]	137,82 [124,42; 155,45]	< 0,001*
MCP-1, пг/мл / MCP-1, pg/mL	331,54 [316,71; 340,41]	261,21 [234,15; 295,32]	< 0,001 *

Примечание: ** статистически значимая достоверность; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9; MCP-1 – хемоаттрактантный белок-1; NLR – количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов; PLR – количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов; SII – системный иммуновоспалительный индекс.*
Note: ** statistically significant reliability; MMP-9 – matrix metalloproteinase-9; MCP-1 – chemoattractant protein-1; NLR – quantitative ratio of neutrophils and lymphocytes; PLR – quantitative ratio of platelets and lymphocytes; SII – systemic immune-inflammatory index.*

атеросклеротической бляшки, степень выраженности кальциноза, диаметр ВСА) и анатомического взаимоотношения в операционной ране (уровень бифуркации общей сонной артерии, взаимоотношение с подъязычным нервом, ветвями лицевого нерва и др.) согласно клиническим рекомендациям [10].

Характеристики оперативного вмешательства представлены в табл. 4.

Анализируя характеристики оперативного вмешательства, достоверных различий в группах с ухудшением и улучшением когнитивных функций не было.

Следует отметить, что ни у одного из включенных в исследование пациентов в раннем послеоперационном периоде и в течение 6 месяцев наблюдения не была диагностирована ТИА или ОНМК.

В исследовании предпринята попытка прогнозирования ухудшения когнитивных функций через 6 месяцев после планового оперативного вмешательства – КЭА.

С помощью однофакторного регрессионного анализа были определены независимые клинические и инструментально-лабораторные предикторы ухудшения когнитивных функций (табл. 5).

По результатам однофакторного анализа в качестве независимых предикторов в модели логистической регрессии были выбраны переменные из вышеуказанной табл. 5. Таким образом, вероятность ухудшения когнитивной функции у больных с атеросклерозом сонных артерий после КЭА при наличии СД была в 3,35 раза выше (ОШ = 3,349; 95% ДИ: 1,24–9,06, p = 0,017), после перенесенного ОНМК в 4,15 раза (ОШ = 4,15; 95% ДИ: 1,51–11,42, p = 0,006), при повышенном уровне ММП-9 в 1,03 раза (ОШ = 1,03; 95% ДИ: 1,02–1,04, p < 0,001) и повышении MCP-1 в 1,02 раза (ОШ = 1,02; 95% ДИ: 1,01–1,03, p = 0,001). Полученная с использованием метода пошагового исключения предикторов модель бинарной логистической регрессии была статистически значимой (p < 0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 66,9% наблюдаемой дисперсии показателя «исход».

Обсуждение

Как правило, для пациентов, страдающих стенозирующим поражением брахиоцефальных сосудов для профилактики первичного и вторичного ише-

Таблица 4. Характеристики оперативного вмешательства
Table 4. Characteristics of surgical intervention

Показатель / Parameter	Динамика когнитивных функций / Dynamics of cognitive function		p
	Ухудшение / Decline (n = 21)	Улучшение / Improvement (n = 89)	
Классическая методика с синтетической заплатой / Classical technique with synthetic patch, n (%)	10 (47,6%)	46 (51,7%)	0,589
Эверсионная методика / Eversion method, n (%)	11 (52,4%)	43 (48,35)	0,599
Временное внутрипросветное шунтирование / Temporary intraluminal bypass surgery, n (%)	4 (19%)	14 (15,7%)	0,377
Время пережатия сонной артерии, сек / Carotid artery compression time, seconds	1482 ± 196,6	1421 ± 224,2	0,365

Таблица 5. Предикторы ухудшения когнитивных функций через полгода после операции по данным однофакторного и многофакторного регрессионного анализа
Table 5. Predictors of cognitive impairment six months after surgery according to univariate and multifactorial regression analysis

Фактор / The factor	ОШ / OR	5–95% ДИ / 5–95% CI	p
Однофакторный регрессионный анализ / Single-factor regression analysis			
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	3,35	1,24–9,06	0,017*
Перенесенное ОНМК / Transferred ACA	4,15	1,51–11,42	0,006*
Когнитив при поступлении / Cognitive Assessment at Admission (MMSE)	0,67	0,47–0,93	0,019*
ММП-9 / MMP-9	1,03	1,02–1,04	<0,001*
MCP-1 / MCP-1	1,02	1,01–1,03	0,001*
Многофакторный регрессионный анализ / Multivariate regression analysis			
Перенесенное ОНМК / Transferred ACA	16,95	2,94–97,65	0,002*
ММП-9 / MMP-9	1,03	1,02–1,05	< 0,001*

Примечание: ** статистически значимая достоверность; p – статистическая значимость; ДИ – доверительный интервал; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОШ – отношение шансов; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1.*
Note: ** statistically significant reliability; p – statistical significance; CI – confidence interval; MCP-1 – monocytic chemotactic protein-1; MMP-9 – matrix metalloproteinase-9; OR – odds ratio.*

мического инсульта уже более 65 лет выполняется каротидная эндартерэктомия [11]. Оценка влияния каротидной эндартерэктомии на когнитивный статус пациентов остается дискутабельной, так как пациенты с атеросклеротическим поражением сонных артерий страдают хронической сосудисто-мозговой недостаточностью и многие из них уже перенесли ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки, часто имеют тяжелый коморбидный статус поэтому существующие данные неоднозначны и достаточно противоречивы [12, 13].

В настоящее время прослеживается отчетливая тенденция к сокращению числа грубых поражений головного мозга в послеоперационном периоде. На первый план выступают более тонкие, но не менее значимые в социальном аспекте расстройства когнитивной сферы [14].

Послеоперационное снижение когнитивных функций может быть определено как послеоперационное ухудшение в двух или более когнитивных областях, происходящее в послеоперационном периоде. Это малозаметное заболевание, которое необходимо диагностировать с помощью специальных тестов после исключения других неврологических осложнений.

Как показали результаты проведенного нами исследования у пациентов со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий после проведенного оперативного лечения в объеме КЭА у 19% отмечалось снижение когнитивных функций в течение 6 месяцев наблюдения. В группе с ухудшением когнитивных функций установлен достоверно выше уровень маркеров фиброза и системного воспаления таких как NLR, SII, ММП-9, MCP-1 на дооперационном этапе. Таже пациенты этой группы чаще страдали сахарным диабетом, атеросклерозом артерий нижних конечностей, курили, имели высокий уровень ЛПНП, перенесли в анамнезе ОНМК и не достигали целевых цифр артериального давления.

Исследование Hua-Ping Zhang продемонстрировало снижение когнитивных функций у пациентов с односторонним каротидным стенозом на ранней стадии после КЭА и восстановительный эффект через 3 месяца после КЭА. Ранние когнитивные нарушения в послеоперационном периоде могут быть связаны с временной гипоперфузией во время операции и послеоперационной гиперперфузией [15].

John G. G. в своем исследовании среди пожилых пациентов продемонстрировал, что более высокие уровни общего содержания ММП-9 до операции связаны с худшими когнитивными результатами [16].

В исследовании Bahaa Succar установлено, что каротидные вмешательства улучшают когнитивные функции у молодых пациентов со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий. Однако у пожилых мужчин старше 80 лет когнитивных преимуществ не наблюдалось [17].

Sridharan N.D. в своем обзоре когнитивных функций у бессимптомных больных после КЭА изучил 13 исследований. В 7 исследованиях с участием 272 пациентов в возрасте от 67,3 ± 4,8 до 76,35 лет и продолжительностью наблюдения от 1 до 12 месяцев общая когнитивная функция улучшилась после КЭА. Однако в 6 исследованиях с общей выборкой 230 человек, средний возраст которых составлял от 68,6 ± 6,9 до 74,4 ± 6,1 лет, а продолжительность наблюдения – от 24 часов до 3 лет, не было выявлено изменений или ухудшения когнитивных функций после оперативного лечения. На основании этого он сделал заключение, что отсутствие стандартизации конкретных когнитивных тестов и сроков оценки когнитивных функций после КЭА не позволяет сделать однозначные выводы [18].

В клиническом исследовании Heyer et al. изучали когнитивную дисфункцию у пациентов с ожирением и без ожирения после неосложненной каротидной эндартерэктомии. Результаты показали, что у пациентов с присутствием аллеля аполипопротеина Е и ожирением чаще наблюдались нейрокогнитивные нарушения после КЭА [19].

Заключение

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что основными факторами риска ухудшения нейропсихического статуса через полгода после каротидной эндартерэктомии являются сахарный диабет, перенесенное ОНМК, когнитивные функции до оперативного лечения, уровень ММП-9 и MCP-1 при поступлении в стационар. Актуальным является дальнейшее изучение, выявление факторов риска, влияющих на когнитивные функции, а также поиск способов комплексного подхода в профилактике ПОКД.

Конфликт интересов

О.А. Осипова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Сердюкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.Ю. Гололобов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Э.В. Фесенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Барыкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Пономарев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.У. Гехаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.А. Трубникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Кухарева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Воронина входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Осипова Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор профессор кафедры госпитальной терапии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7321-6529

Сердюкова Анна Викторовна, аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4068-880X

Гололобов Богдан Юрьевич, аспирант кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья (базовая) по специальности геронтология и гериатрия медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-8639-8479

Фесенко Эльвира Витальевна, кандидат медицинских наук, доцент заведующая кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2187-5060

Барыкина Анастасия Викторовна, научный сотрудник отдела клинической геронтологии автономной некоммерческой организации «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, Российская Федерация; врач функциональной диагностики областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-2147-4532

Пономарев Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук доцент кафедры анатомии человека культуры федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация; заведующий отделением мануальной терапии, остеопатии и восстановительной медицины многопрофильной клиники антивозрастной и регенеративной медицины «Счастливая Нация» общества с ограниченной ответственностью «Бьюти Лайф», Екатеринбург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2830-0334

Гехаев Алихан Умакрович, кандидат медицинских наук ассистент кафедры госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чеченский государственный университет имени Ахмата Абдулхамидовича Кадырова», Грозный, Российская Федерация; заведующий отделением опухолей головы и шеи государственного бюджетного учреждения «Республиканский онкологический диспансер», Грозный, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-8536-1190

Трубникова Ольга Александровна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

Author Information Form

Osipova Olga A., PhD, Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State University”, Belgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7321-6529

Serdyukova Anna V., postgraduate student of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State University”, Belgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4068-880X

Gololobov Bogdan Yu., postgraduate student of the Department of Health Organization and Public Health (basic) of the Medical Institute, specialty Gerontology and Geriatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State University”, Belgorod, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-8639-8479

Fesenko Elvira V., PhD, associate professor, Head of Department of Internal Diseases, Geriatrics and Anti-aging Medicine, Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency», Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2187-5060

Barykina Anastasia V., Researcher at the Department of Clinical Gerontology, Autonomous nonprofit organization “Research medical center “Gerontology”, Moscow, Russian Federation; functional diagnostics doctor of the Regional State Budgetary Healthcare Institution «Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph», Belgorod, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-2147-4532

Ponomarev Alexey S., PhD, Associate Professor of the Department of Human Anatomy of Culture, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation; Head of the Department of Manual Therapy, Osteopathy and Restorative Medicine of the multidisciplinary clinic «Happy Nation», Beauty Life Limited Liability Company, Yekaterinburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2830-0334

Gekhaev Alikhan U., PhD, assistant Department of Hospital Surgery, Kadyrov Chechen State University, Grozny, Russian Federation; Head of the Department of Head and Neck Tumors, State Budgetary Institution «Republican Oncology Dispensary», Grozny, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-8536-1190

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,

исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ORCID 0000-0001-8260-8033

Кухарева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук старший 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

Воронина Елена Анатольевна, доктор медицинских наук заведующая кафедрой социальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8915-533X

Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; ORCID 0000-0001-8260-8033

Kukhareva Irina N., PhD, Senior researcher 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, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6813-7017

Voronina Elena A., PhD, Head of the Department of Social Medicine of the Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8915-533X

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глущенко В. А., Ирклиенко Е. К. Сердечно-сосудистая заболеваемость - одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019;4(1):56-63

2. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019 May;18(5):439-458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30871944; PMCID: PMC6494974

3. Даурeханов А.М., Шонбаева А.К. Особенности локализации и степень атеросклероза мозговых сосудов в зависимости от возраста и артериальной гипертензии. Вестник КазНМУ. 2018;1

4. Tobin MK, Bonds JA, Minshall RD, Pelligrino DA, Testai FD, Lazarov O. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. J Cereb Blood Flow Metab. 2014 Oct;34(10):1573-84. doi: 10.1038/jcbfm.2014.130. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25074747; PMCID: PMC4269726.

5. Bernocchi F, Bonomi CG, Assogna M, Moreschini

A, Mercuri NB, Koch G, Martorana A, Motta C. Astrocytic-derived vascular remodeling factors are independently associated with blood brain barrier permeability in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2024 Sep;141:66-73. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2024.05.002. Epub 2024 May 14. PMID: 38823205.

6. Relander K, Hietanen M, Nuotio K, Ijäs P, Tikkala I, Saimanen E, Lindsberg PJ, Soinne L. Cognitive Dysfunction and Mortality After Carotid Endarterectomy. Front Neurol. 2021 Jan 14;11:593719. doi: 10.3389/fneur.2020.593719. PMID: 33519678; PMCID: PMC7840953.

7. Барбараш О.Л., Петрова М.М., Чумакова Г.А., Давидович И.М., Трубникова О.А., Куприянова Т.В., Еремина О.В., Прокопенко С.В., Каскаева Д.С., Деменко Т.Н. Когнитивные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях. Новосибирск: Наука; 2020.

8. Малева О.В., Соснина А.С., Учасова Е.Г., Иванов С.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Факторы развития ранних послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3166.

9. Fox, A.J., Singh, N. Clinical trials for carotid stenosis revascularization and relation to methods of stenosis quantification. Neurovascular Imaging 1, 2 (2015). https://doi.org/10.1186/s40809-015-0002-1

10. Чернявский М.А., Иртюга О.Б., Янишевский С. Н., Алиева А. С., Самочерных К.А., Абрамов К.Б., Вавилова Т.В., Лукьянчиков В.А., Курапеев Д.И., Ванюркин А.Г., Чернова Д.В., Шелуханов Н.К., Козленок А.В., Кавтеладзе З.А., Малеванный М.В., Виноградов Р.А., Хафизов Т. Н., Иванова Г. Е., Жуковская Н.В., Фокин А. А., Игнатьев И. М., Карпенко А. А., Игнатенко П.В., Астапов Д.А., Семенов В.Ю., Порханов В.А., Крылов В.В., Уса - чев Д.Ю., Светликов А.В., Алекян Б. Г., Акчурин Р. С., Чернявский А.М., Конради А. О., Шляхто Е.В. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. Российский кардиологический журнал. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284.

11. Акжигитов Р.Г., Алекян Б.Г., Алферова В.В. и др. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: Клинические рекомендации. 2021. 181 с. EDN DJFPJB

12. Нуриманшин А.Ф., Богданов Р.Р., Хасанов А.Р., Хусаенова А.А. Послеоперационные когнитивные нарушения у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию. Хирургическая практика. 2022;(4):23-34. https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-4-23-31

13. Белов Ю.В., Медведева Л.А., Загорулько О.И., Комаров Р.Н., Дракина О.В. Нейрокогнитивные и психоэмоциональные расстройства у пациентов с атеросклерозом внутренних сонных артерий в послеоперационном периоде после каротидной эндартерэктомии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;4(8):37-42. https://doi.org/10.17116/kardio20158437-42

14. Белов Ю.В., Медведева Л.А., Загорулько О.И., Чарчян Э.Р., Дракина О.В. Когнитивные расстройства в раннем и отдаленном периодах у пациентов после каротидной эндартерэктомии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018;(12):5 12.

15. Zhang HP, Ma XD, Chen LF, Yang Y, Xu BN, Zhou DB. Cognitive Function After Carotid Endarterectomy: Early Decline and Later Recovery. Turk Neurosurg. 2016;26(6):833-839. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.13382-14.1. PMID: 27438617.

16. Gaudet JG, Yocum GT, Lee SS, Granat A, Mikami M, Connolly ES Jr, Heyer EJ. MMP-9 levels in elderly patients with cognitive dysfunction after carotid surgery. J Clin Neurosci. 2010 Apr;17(4):436-40. doi: 10.1016/j.jocn.2009.07.103. Epub 2010 Jan 27. PMID: 20110172; PMCID: PMC2843407.

17. Succar B, Chou YH, Hsu CH, Rapcsak S, Trouard T, Zhou W. Cognitive effects of carotid revascularization in octogenarians. Surgery. 2023;174(4):1078-1082. doi: 10.1016/j.surg.2023.07.010.

18. Sridharan ND, Asaadi S, Thirumala PD, Avgerinos ED. A systematic review of cognitive function after carotid endarterectomy in asymptomatic patients. J Vasc Surg. 2022 Jun;75(6):2074-2085. doi: 10.1016/j.jvs.2021.12.059. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34995717.

19. Heyer EJ, Mergeche JL, Stern Y, Malone HR, Bruce SS, Ward JT, Sander Connolly E. Apolipoprotein E-ε4 polymorphism and cognitive dysfunction after carotid endarterectomy. J Clin Neurosci. 2014 Feb;21(2):236-40. doi: 10.1016/j.jocn.2013.04.009. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24139138; PMCID: PMC3947092.

REFERENCES

1. Glushchenko V. A., Irklienko E. K. Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems. Medicine and healthcare organization. 2019;4(1):56-63.(In Russ.)

2. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019 May;18(5):439-458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30871944; PMCID: PMC6494974

3. Daurekhanov A.M., Shonbaeva A.K. Features of localization and degree of atherosclerosis of cerebral vessels depending on age and arterial hypertension. Bulletin of KazNMU. 2018; 1 (In Russ.)

4. Tobin MK, Bonds JA, Minshall RD, Pelligrino DA, Testai FD, Lazarov O. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. J Cereb Blood Flow Metab. 2014 Oct;34(10):1573-84. doi: 10.1038/jcbfm.2014.130. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25074747; PMCID: PMC4269726.

5. Bernocchi F, Bonomi CG, Assogna M, Moreschini A, Mercuri NB, Koch G, Martorana A, Motta C. Astrocytic-derived vascular remodeling factors are independently associated with blood brain barrier permeability in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2024 Sep;141:66-73. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2024.05.002. Epub 2024 May 14. PMID: 38823205.

6. Relander K, Hietanen M, Nuotio K, Ijäs P, Tikkala I, Saimanen E, Lindsberg PJ, Soinne L. Cognitive Dysfunction and Mortality After Carotid Endarterectomy. Front Neurol. 2021 Jan 14;11:593719. doi: 10.3389/fneur.2020.593719. PMID: 33519678; PMCID: PMC7840953.

7. Barbarash O.L., Petrova M.M., Chumakova G.A., Davidovich I.M., Trubnikova O.A., Kupriyanova T.V., Eremina O.V., Prokopenko S.V., Kaskayeva D.S., Demenko T.N. Cognitive disorders in cardiovascular diseases. Novosibirsk: Nauka Publ., 2020. (In Russ.)

8. Maleva O.V., Sosnina A.S., Uchasova E.G., Ivanov S.V., Trubnikova O.A., Barbarash O.L. Factors for early postoperative cognitive impairment in patients after coronary bypass surgery and carotid endarterectomy. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(5):3166. (In Russ.)

9. Fox, A.J., Singh, N. Clinical trials for carotid stenosis revascularization and relation to methods of stenosis quantification. Neurovascular Imaging 1, 2 (2015). https://doi.org/10.1186/s40809-015-0002-1

10. Chernyavsky M.A., Irtyuga O.B., Yanishevsky S.N., Alieva A.S., Samochernykh K. A., Abramov K.B., Vavilova T. V., Lukyanchikov V. A., Kurapeev D. I., Vanyurkin A. G., Chernova D. V., Shelukhanov N. K., Kozlyonok A. V., Kavteladze Z.A., Malevanny M.V., Vinogradov R.A., Khafizov

T.N., Ivanova G.E., Zhukovskaya N.V., Fokin A.A., Ignatiev I.M., Karpenko A.A., Ignatenko P.V., Astapov D.A., Semenov V. Yu., Porkhanov V.A., Krylov V. V., Usachev D. Yu., Svetlikov A. V., Ale - kyan B.G., Akchurin R.S., Chernyavsky A.M., Konradi A.O., Shlyakhto E.V. Rus - sian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560- 4071-2022-5284 (In Russ.)

11. Akzhigitov RG, Alekyan BG, Alferova VV, et al. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults: Clinical recommendations. 2021. 181 p. (In Russ.)

12. Nurimanshin A.F., Bogdanov R.R., Khasanov A.R., Khusaenova A.A. Postoperative cognitive impairment in patients undergoing carotid endarterectomy. Surgical practice. 2022;(4):23-34. https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-4-23-31 (In Russ.)

13. Belov Yu.V., Medvedeva L.A., Zagorulko O.I., Komarov R.N., Drakina O.V.Neurocognitive and psychoemotional disorders in patients with atherosclerosis of the internal carotid arteries in the postoperative period after carotid endarterectomy. Cardiology and cardiovascular surgery. 2015;4(8):37-42. https://doi.org/10.17116/kardio20158437-42 (In Russ.)

14. Belov YuV, Medvedeva LA, Zagorulko OI, Charchian ÉR, Drakina OV. Early and long-term cognitive disorders after carotid endarterectomy. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2018;(12):5 12. (In Russ.)

15. Zhang HP, Ma XD, Chen LF, Yang Y, Xu BN, Zhou DB. Cognitive Function After Carotid Endarterectomy: Early Decline and Later Recovery. Turk Neurosurg. 2016;26(6):833-839. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.13382-14.1. PMID: 27438617.

16. Gaudet JG, Yocum GT, Lee SS, Granat A, Mikami M, Connolly ES Jr, Heyer EJ. MMP-9 levels in elderly patients with cognitive dysfunction after carotid surgery. J Clin Neurosci. 2010 Apr;17(4):436-40. doi: 10.1016/j.jocn.2009.07.103. Epub 2010 Jan 27. PMID: 20110172; PMCID: PMC2843407.

17. Succar B, Chou YH, Hsu CH, Rapcsak S, Trouard T, Zhou W. Cognitive effects of carotid revascularization in octogenarians. Surgery. 2023;174(4):1078-1082. doi: 10.1016/j.surg.2023.07.010.

18. Sridharan ND, Asaadi S, Thirumala PD, Avgerinos ED. A systematic review of cognitive function after carotid endarterectomy in asymptomatic patients. J Vasc Surg. 2022 Jun;75(6):2074-2085. doi: 10.1016/j.jvs.2021.12.059. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34995717.

19. Heyer EJ, Mergeche JL, Stern Y, Malone HR, Bruce SS, Ward JT, Sander Connolly E. Apolipoprotein E-ε4 polymorphism and cognitive dysfunction after carotid endarterectomy. J Clin Neurosci. 2014 Feb;21(2):236-40. doi: 10.1016/j.jocn.2013.04.009. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24139138; PMCID: PMC3947092.

Для цитирования: *Осипова О.А., Сердюкова А.В., Гололобов Б.Ю., Фесенко Э.В., Барыкина А.В., Пономарев А.С., Гехаев А.У., Трубникова О.А., Кухарева И.Н., Воронина Е.А. Факторы риска ухудшения когнитивных функций после каротидной эндартерэктомии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 51-62. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-51-62*

To cite: *Osipova O.A., Serdyukova A.V., Gololobov B.Yu., Fesenko E.V., Barykina A.V., Ponomarev A.S., Gehaev A.U., Trubnikova O.A., Kukhareva I.N. Risk factors for cognitive impairment after carotid endarterectomy. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 51-62. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-51-62*

УДК 616.13
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-63-77

РЕЗУЛЬТАТЫ БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННОГО ШУНТИРОВАНИЯ ЭПОКСИОБРАБОТАННЫМИ ЛИНЕЙНЫМИ КСЕНОПРОТЕЗАМИ И СТЕНТИРОВАНИЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Н.К. Согоян[1], Р.С. Тарасов[1], Р.В. Султанов[2], Ф.Р. Ализада[2], А.С. Криковцов[1]

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения

• При прямой реваскуляризации окклюзий бедренно-подколенного сегмента артерий нижних конечностей аутовенозное шунтирование является методом выбора. Однако использование аутовены не всегда представляется возможным из-за ряда клинических, анатомических и технических ограничений. Биопротезы могут быть альтернативным вариантом: они удобны для работы хирурга, обладают высокой прочностью, гибкостью, пониженной тромбогенностью, достаточной биосовместимостью, сниженной приверженностью к инфицированию, достаточной эластичностью, инертностью к окружающим тканям. Другой современной методикой лечения атеросклероза является стентирование. Данный подход во многих клинических ситуациях является методом выбора, однако не лишен недостатков. Согласно литературным данным, данная методика не всегда показывает удовлетворительные результаты первичной и вторичной проходимости. Изучение и сравнение этих методик сохраняет актуальность.

Цель	Сравнительный ретроспективный анализ непосредственных и среднесрочных результатов бедренно-подколенного шунтирования эпоксиобработанными линейными ксенопротезами «КемАнгиопротез» и стентирующей процедуры при атеросклеротической болезни артерий нижних конечностей.
Материалы и методы	Проанализированы данные двух учреждений: ФГБНУ «НИИ КПССЗ» и ГАУЗ «КОКБ». Проведена сплошная выборка 115 пациентов с хроническими окклюзирующими поражениями артерий нижних конечностей, перенесших бедренно-подколенного шунтирование биопротезом «КемАнгиопротез» с 2012 по 2022 г., и 73 пациентов, перенесших стентирующую процедуру с 2014 по 2023 г.
Результаты	При анализе подгруппы с 1–6-месячным периодом наблюдения были получены статистически значимые различия в первичной проходимости (84,4% – шунтирование, 62,5% – стентирование, $p = 0,002$), повторном незапланированном вмешательстве на целевой конечности (10,1% – шунтирование, 34,7% – стентирование, $p < 0,001$), итоговом количестве аневризм (0,0% – шунтирование, 8,3% – стентирование, $p = 0,008$) и ампутаций (0,9% – шунтирование, 14,3% – стентирование, $p = 0,001$). В период наблюдения 7–12 мес. среди конечных точек статистически значимых различий между группами не обнаружено. При анализе двухлетних результатов группа шунтирования продемонстрировала преимущества в сравнении со стентированием в первичной проходимости (79,6 против 45,5%, $p = 0,002$) и повторном незапланированном вмешательстве (4,2 против 45,5% соответственно, $p < 0,001$). В итоговом количестве ампутаций и образовании аневризм группы не показали значимых различий.
Заключение	При выборе между стентирующей процедурой непокрытыми стентами и биопротезированием бедренно-подколенного сегмента, при отсутствии выраженного коморбидного фона, следует отдавать предпочтение «открытому» вмешательству. С учетом полученных в сплошной выборке пациентов данных клиническая эффективность эндоваскулярных вмешательств до сих пор остается предметом дискуссий.

Для корреспонденции: *Нерсес Корюнович Согоян, nerssogoyan@gmail.com; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Nerses K. Sogoyan, nerssogoyan@gmail.com; 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Ключевые слова Биопротез • «КемАнгиопротез» • Бедренно-подколенное шунтирование • Стентирование • Среднесрочные результаты

Поступила в редакцию: *17.12.2024;* ***поступила после доработки:*** *20.01.2025;* ***принята к печати:*** *03.03.2025*

RESULTS OF FEMOROPOPLITEAL BYPASS GRAFTING WITH EPOXY-TREATED VASCULAR XENOGRAFT AND STENTING IN ATHEROSCLEROSIS OF THE LOWER EXTREMITIES

N.K. Sogoyan[1], R.V. Sultanov[1], F.R. Alizada[2], R.S. Tarasov[2], A.S. Krikovtsov[1]

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

Highlights

• Autogenous arterial grafts are the most optimal choice of treatment in direct revascularization of the femoropopliteal segment of the lower extremity arteries. However, autogenous grafts can be unavailable due to a number of different clinical, anatomical and technical limitations. Biological prostheses are an alternative choice. They are extremely convenient for the surgeon, show high strength, flexibility, low thrombogenicity, sufficient biocompatibility, reduced susceptibility to infection, sufficient elasticity, and inertness to surrounding tissues. Another method of treating atherosclerosis is stenting. This technique is widespread, but it has its drawbacks. According to literary data, this technique does not always show satisfactory results of primary and secondary patency. The study and comparison of these techniques remains relevant. In this article, we compared the results of femoropopliteal bypass and stenting for occlusive lesion of the femoropopliteal segment of the lower extremity arteries.

Aim To conduct a comparative retrospective analysis of the immediate and mid-term results of femoropopliteal bypass grafting with the "KemAngioprotez" epoxy-treated vascular xenograft and stenting for atherosclerosis of the lower extremity arteries.

Methods Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases" and the State Autonomous Healthcare Institution "Korolev Clinical Hospital named after S.V. Belyaev" provided the data for the analysis. The study included 115 patients who underwent femoropopliteal bypass with the "KemAngioprotez" epoxy-treated vascular xenograft from 2012 to 2022 and 73 patients who underwent stenting from 2014 to 2023 for chronic occlusive lesion of the lower extremity arteries. Data analysis was performed using the StatTech v. 4.6.3 software (Stattech LLC, Russia).

Results The analysis of the patients from the subgroup with a 1–6-month follow-up revealed statistically significant differences regarding primary patency – 84.4% in the bypass group, 62.5% in the stenting group ($p = 0.002$), repeat unplanned intervention on the target limb – 10.1% in the bypass group, 34.7% in the stenting group ($p < 0.001$), the number of aneurysms – 0.0% in the bypass group, 8.3% in the stenting group ($p = 0.008$), and the number of amputations – 0.9% in the bypass group, 14.3% in the stenting group ($p = 0.001$). During 7–12-month follow-up there were no statistically significant differences between the groups in terms of end points. When analyzing the two-year results, the bypass group demonstrated advantages over the stenting group in terms of primary patency (79.6% vs. 45.5%, respectively, ($p = 0.002$)), repeat unplanned intervention (4.2% vs. 45.5%, respectively, ($p < 0.001$)). The groups did not show significant differences in the number of amputations and aneurysm formation.

Conclusion According to the results obtained, when choosing a treatment strategy between a stenting procedure with unmodified stents and a femoropopliteal bypass, in the absence of a pronounced comorbidities, specialists should choose the open revascularization. Considering the data obtained in a continuous sample of patients, the clinical effectiveness of endovascular interventions is still debatable, but it still has its place in clinical practice.

Keywords Bioprosthesis • "KemAngioprotez" vascular xenograft • Femoropopliteal bypass • Stenting • Mid-term results

Received: *17.12.2024;* ***received in revised form:*** *20.01.2025;* ***accepted:*** *03.03.2025*

Список сокращений

ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей

Введение

Более 200 млн человек во всем мире страдают облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Наиболее часто данные патологии возникают в возрасте старше 50 лет с экспоненциальным ростом после 65 лет. Ежегодный прирост лиц с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей за последние 10 лет составил 23%, что обусловлено увеличением общей численности населения, его глобальным старением и ростом заболеваемости сахарным диабетом [1]. Лечение пациентов с хронической ишемией артерий нижних конечностей (ХИНК) остается актуальной для изучения темой. Облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей занимают одно из лидирующих мест в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. При отсутствии необходимой терапии перемежающаяся хромота прогрессирует, что может привести к потере трудоспособности [2, 3]. Распространенность критической ишемии нижних конечностей достигает одной тысячи пациентов среди населения на один миллион человек в год [4–7].

Конечные результаты реконструктивной операции зависят от клинических, анатомических и физиологических факторов. До сих пор выбор методики хирургического лечения облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей остается дискутабельным [8–12]. Продолжаются попытки разработки идеального протеза. Протез должен обладать рядом необходимых характеристик: высокой прочностью и длительностью функционирования, иметь пониженную тромбогенность, достаточную биосовместимость, сниженную приверженность инфицированию, гибкость, достаточную эластичность, обладать инертностью к окружающим тканям, ригидностью просвета к сгибанию. Необходима минимизация химической и физической дегенерации протеза, протез не должен вызывать гемолиз [13].

Согласно документу TASC (Transatlantic Inter-Society Consensus – Трансатлантический консенсус по лечению атеросклероза артерий нижних конечностей), при пролонгированном поражении артерий ниже паховой складки (более 15 см) необходимо отдавать предпочтение «открытой» реваскуляризации [14, 15, 16]. В то же время на сегодняшний день при окклюзионных поражениях протяженностью менее 25 см рекомендуется и эндоваскулярная реваскуляризация [16, 17, 18]. Однако, согласно последним проведенным исследованиям, стентирующая процедура в бедренно-подколенной позиции не всегда показывает удовлетворительные результаты: проходимость стентированного сегмента в течение двух лет составляет 43,4%, двухлетняя частота поломок стентов в поверхностной бедренной артерии колеблется от 15 до 46%, а развитие рестенозов и окклюзий – от 21,8 до 53,3% [18–21]. Вероятнее всего, это может быть связано с деформирующим повреждением стента в артерии при активных движениях данной зоны.

Цель исследования – ретроспективный сравнительный анализ непосредственных и среднесрочных результатов бедренно-подколенного шунтирования эпоксиобработанными линейными ксенопротезами «КемАнгиопротез» и стентирующей процедуры непокрытыми стентами при окклюзирующем атеросклеротическом поражении нижних конечностей в бедренно-подколенном сегменте.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В исследование включены пациенты после бедренно-подколенного биопротезирования и стентирования бедренно-подколенного сегмента при окклюзирующем симптомном атеросклерозе. Конечными точками исследования являлись:

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

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

• **вторичные конечные точки:** смерть от любой причины, повторное незапланированное вмешательство на целевой конечности, связанное с основным заболеванием (реоперации/реинтервенции целевого сегмента, симпатэктомия целевой конечности, ампутация целевой конечности).

Отбор пациентов и сбор данных

Проведен ретроспективный анализ медицин-

ских карт 115 случаев инфраингвинальных хирургических реконструкций бедренного сегмента артериального русла с использованием эпоксиобработанных линейных ксенопротезов «КемАнгиопротез» (ЗАО «НеоКор», Россия) при атеросклеротическом поражении нижних конечностей за период с 2012 по 2022 г. Также за период с 2014 по 2023 г. проведен ретроспективный анализ баз данных стентирующих процедур в бедренно-подколенной позиции при окклюзирующем атеросклеротическом поражении данного сегмента. Осуществлена сплошная выборка пациентов за вышеуказанные периоды. Стоит отметить, что, начиная с 2018 г. количество стентирующих процедур периферических артерий экспоненциально росло.

В исследование включены пациенты старше 18 лет с хроническим окклюзирующим атеросклеротическим поражением бедренно-подколенного сегмента, ХИНК IIБ–IV стадии по классификации А.В. Покровского, перенесшие бедренно-подколенное шунтирование эпоксиобработанным биологическим линейным протезом или стентирующую процедуру. Стентирование выполнялось при остаточном стенозе 50% с редукцией кровотока и/или при диссекции интимы с лимитацией кровотока при баллонной ангиопластики. Критерии исключения: первичное вмешательство по поводу острой ишемии, предшествующее вмешательство на целевом сегменте, наличие у пациентов в анамнезе васкулитов, подагры. Лица группы шунтирования после операции получали профилактические дозы нефракционированного гепарина в госпитальном периоде и 75 мг ацетилсалициловой кислоты ежедневно. Когорта пациентов, перенесших стентирование, получала двойную антиагрегантную терапию в объеме 75 мг ацетилсалициловой кислоты и 75 мг клопидогрела не менее 6 мес., далее назначалась монотерапия ацетилсалициловой кислотой.

На амбулаторном этапе осуществлен плановый скрининг через 3, 6, 12, 24 мес. При нарастании симптоматики ишемии нижних конечностей пациентам были проведены неинвазивные и инвазивные методы визуализации с определением показаний к повторной реконструкции либо паллиативной терапии. При отсутствии возможности этапного скрининга пациента в госпитальных условиях проведены дистанционный контроль состояния пациентов посредством телефонного звонка и при необходимости вызов пациента на очный осмотр и дообследование. При невозможности связи с пациентом и получения информации о его состоянии на определенном этапе пациент выбывал из исследования.

Методы статистического анализа

Анализ данных проведен с применением программы StatTech v. 4.6.3 (ООО «Статтех», Россия). Нормальность распределения количественных данных оценена с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При ненормальности распределения количественные данные описаны с помощью расчета медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Описание категориальных данных представлено с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении двух групп с ненормальным распределением количественных показателей использован U-критерий Манна – Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). При анализе многопольных таблиц сопряженности сравнение процентных долей проведено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Оценка сроков развития конечных точек выполнена по методу Каплана – Майера. Статистически значимым различием принималось $p < 0,05$.

Ограничения исследования

В настоящую работу были включены 188 пациентов (115 проведено бедренно-подколенное шунтирование, 73 – стентирование). Количество отслеженных пациентов через полгода наблюдения составило 94,8% при шунтировании и 65,8% при стентировании, через год – 82,6 и 39,7%, через два – 41,7 и 30,1% соответственно (табл. 1). Такую долю отслеженных пациентов можно объяснить ретроспективным характером исследования и их невысокой комплаентностью к диспансерному наблюдению. Однако стоит отметить, что число пациентов, достигших за два года определенных конечных точек, было выше: полугодовой период – 94,8 и 69,9%, однолетний – 85,2 и 58,9%, двухлетний – 55,7% и 56,2% в группах шунтирования и стентирования соответственно.

Еще одним ограничением является статисти-

Таблица 1. Отслеженные пациенты
Table 1. Followed patients

Показатель / Parameter	Метод лечения / Treatment method	
	Стентирование / Stenting	Шунтирование / Bypass
Мониторинг 6 мес. / 6-month follow-up, n (%)	48 (65,8%)	109 (94,8%)
Мониторинг 12 мес. / 12-month follow-up, n (%)	29 (39,7%)	95 (82,6%)
Мониторинг 24 мес. / 24-month follow-up, n (%)	22 (30,1%)	48 (41,7%)

чески значимое различие групп по одному из основных критериев – стадии ХИНК (больше лиц с ХИНК IV стадии в группе стентирования) (рис. 1). Данный факт можно объяснить развитием малоинвазивных методов медицины и их внедрением в клиническую практику для терапии пациентов с тяжелыми поражениями нижних конечностей. Стоит отметить, что при анализе данных с 2012 г. проведена сплошная выборка пациентов.

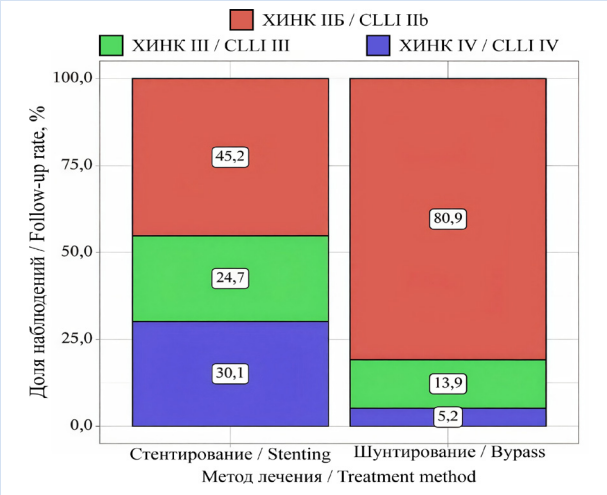


Рисунок 1. Анализ хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) в зависимости от метода лечения
Figure 1. Analysis of chronic lower limb ischemia (CLLI) depending on the treatment method

Расчет статистических данных выполнен методом интервалов: 0–30 дней, 1–6 мес., 7–12 мес., 12–24 мес. При достижении пациентом конечной точки устанавливалось положительное значение, при недостижении конечной точки – отрицательное.

В исследовании не проводилась рандомизация пациентов ввиду сплошной ретроспективной выборки всех оперированных больных за указанный период.

Результаты

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 188 пациентов: 115 больных перенесли шунтирующую процедуру в инфраингвинальной позиции биопротезом «КемАнгиопротез», 73 – стентирование непокрытыми стентами в этой же позиции. Исходные характеристики исследуемой популяции показаны в табл. 2.

Медиана возраста в обеих группах составила 66 лет. Статистически значимые различия среди пациентов двух групп отмечены для следующих показателей: стадия ХИНК, коронарное шунтирование, мультифокальный атеросклероз, постинфарктный атеросклероз и хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе. Случаи тяжелой стадии ХИНК чаще зарегистрированы в группе стентирования, случаи коморбидной патологии – в группе шунтирования.

Таблица 2. Клинико-демографические показатели в зависимости от методики лечения
Table 2. Clinical and demographic indicators depending on the treatment method

Показатели / Parameters	Категории / Categories	Метод лечения / Method of treatment		p
		Стентирование / Stenting, n = 73	Шунтирование / Bypass, n = 115	
Пол / Gender, n (%)	Мужчины / Male	54 (74,0%)	93 (80,9%)	0,264
	Женщины / Female	19 (26,0%)	22 (19,1%)	
Стадия ХИНК / CLLI, n (%)	IIБ / IIB	33 (45,2%)	93 (80,9%)	**< 0,001**
	III	18 (24,7%)	16 (13,9%)	
	IV	22 (30,1%)	6 (5,2%)	
Зона вмешательства / Surgical site, n (%)	Выше щели коленного сустава / Above the knee joint	70 (95,9%)	104 (90,4%)	0,254
	Ниже щели коленного сустава / Below the knee joint	3 (4,1%)	11 (9,6%)	
ОНМК в анамнезе / History of stroke, n (%)		10 (13,7%)	18 (15,7%)	0,714
КШ в анамнезе / History of CABG, n (%)		3 (4,1%)	27 (23,5%)	**< 0,001**
МФА в анамнезе / History of MFA, n (%)		29 (39,7%)	73 (63,5%)	**0,001**
ПИКС в анамнезе / History of PICS, n (%)		15 (20,5%)	42 (36,5%)	**0,020**
СД в анамнезе / History of DM, n (%)		22 (30,1%)	31 (27,0%)	0,637
ХОБЛ в анамнезе / History of COPD, n (%)		1 (1,4%)	13 (11,3%)	**0,010**
ХБП в анамнезе / History of CKD, n (%)		6 (8,2%)	7 (6,1%)	0,570
Функционирующие артерии голени / Functioning arteries of the leg, n (%)	Одна / One	9 (12,3%)	9 (7,8%)	0,097
	Две / Two	14 (19,2%)	38 (33,0%)	
	Три / Three	50 (68,5%)	68 (59,1%)	

Примечание: *КШ – коронарное шунтирование; МФА – мультифокальный атеросклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.*
Note: *CABG – coronary artery bypass grafting; CKD – chronic kidney disease; CLLI – chronic lower limb ischemia; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; MFA – multifocal atherosclerosis; PICS – post-infarction cardiosclerosis.*

С учетом ретроспективного характера исследования в базах данных удалось определить длину окклюзии лишь у 62 пациентов. Принимая во внимание длину стентов в оставшихся 11 случаях окклюзионных поражений, ориентировочная длина окклюзии при экстраполяции данных составила 4–13 см. Стоит отметить, что в группе шунтирования длина окклюзии составила более 10 см. Сто четыре пациента из группы шунтирования получили реваскуляризацию выше коленной щели, одиннадцать – ниже. В группе стентирования 70 пациентам стент имплантирован выше щели коленного сустава, трем больным – ниже. Медиана длины используемых стентов составила 100 мм (табл. 3). Виды стентов, использованных при вмешательствах, указаны в табл. 4.

Тридцатидневный период

Осложнения в тридцатидневном периоде представлены в табл. 5.

Таблица 3. Анатомо-морфологические особенности группы стентирования
Table 3. Anatomical and morphological features of the stenting group

Показатель / Parameter	Me	Q_1–Q_3	n	min	max
Диаметр стента, мм / Stent diameter, mm	6,00	5,00–6,00	73	4,00	7,00
Длина стента, мм / Stent length, mm	100,00	80,00–100,00	73	40,00	150,00
Длина окклюзии, см / Occlusion length, cm	8,50	6,00–12,00	62	2,00	27,00
Длительность операции, мин / Operation duration, min	60,00	55,00–90,00	73	30,00	180,00

Примечание: *Me – медиана; Q – квартили; n – количество; min – минимальное значение показателя; max – максимальное значение показателя.*
Note: *Me – median; Q – quartiles; n – quantity; min – minimum value of the indicator; max – maximum value of the indicator.*

Первичная точка безопасности: шансы развития аневризмы или разрыв анастомоза, инфекции трансплантата не показали статистически значимых различий. По частоте раневых осложнений группы не имели статистически значимых различий, за исключением лимфореи, частота которой была выше при «открытой» реваскуляризации (p = 0,004).

Первичная точка эффективности (проходимость протеза): по частоте развития дисфункции протеза/стента с нарушением его проходимости вследствие тромбоза и/или облитерации со степенью сужения более 50%, вплоть до полной окклюзии, группы не показали статистически значимых различий.

Вторичные конечные точки: по количеству летальных исходов и повторного незапланированного вмешательства группы не показали статистически значимых различий. По количеству проведенных ампутаций целевой конечности в раннем периоде некоторые преимущества продемонстрировала шунтирующая процедура, однако межгрупповые показатели статистически значимо не различались. Стоит отметить, что одна из трех ампутаций в груп-

Таблица 4. Использованные в исследовании стенты
Table 4. Used stents

Показатель / Parameter	Категории / Categories	n	%	95% ДИ / CI
Вид стента / Type of stent	Abbot Omnilink Elite	6	8,6	3,2–17,7
	Abbott Absolute	10	14,3	7,1–24,7
	Abbott Supera	24	34,3	23,3–46,6
	Balton Jaguar	11	15,7	8,1–26,4
	Bard Medical LifeStent	3	4,3	0,9–12,0
	Boston Scientific	8	11,4	5,1–21,3
	Medtronic EverFlex	5	7,1	2,4–15,9
	Medtronic Visi-Pro	3	4,3	0,9–12,0

Примечание: *ДИ – доверительный интервал.*
Note: *CI – confidence interval.*

Таблица 5. Клинические исходы в тридцатидневном периоде в зависимости от методики лечения
Table 5. Clinical outcomes in the thirty-day period, depending on the treatment method

Показатели / Parameter	Метод лечения / Treatment method		p
	Стентирование / Stenting, n = 73	Шунтирование / Bypass, n = 115	
Аневризма / Aneurysm, n (%)	3 (4,1%)	0 (0,0%)	0,057
Лимфорея / Lymphoresis, n (%)	0 (0,0%)	12 (10,4%)	**0,004**
Диастаз раны / Wound diastasis, n (%)	0 (0,0%)	6 (5,2%)	0,083
Краевой некроз / Marginal necrosis, n (%)	0 (0,0%)	2 (1,7%)	0,522
Тромбоз/значимый рестеноз / Thrombosis/significant restenosis, n (%)	5 (6,8%)	8 (7,0%)	1,000
ИМ / MI, n (%)	2 (2,7%)	2 (1,7%)	0,642
Повторное незапланированное вмешательство / Repeat unplanned intervention, n (%)	6 (8,2%)	5 (4,3%)	0,343
Ампутация / Amputation, n (%)	3 (4,1%)	0 (0,0%)	0,057
Летальный исход / Death, n (%)	2 (2,7%)	0 (0,0%)	0,150

Примечание: *ИМ – инфаркт миокарда.*
Note: *MI – myocardial infarction.*

пе стентирования была выполнена ввиду исходно тяжелой ишемии конечности.

Среднесрочный послеоперационный период

Результаты в среднесрочном периоде в интервалах 1–6, 7–12 и 12–24 мес. представлены в табл. 6–8 соответственно.

В первом временном интервале во всех конечных точках статистически значимо лучшие результаты показала «открытая» реваскуляризация. Во втором временном интервале различия оказались статистически незначимы, однако в третьем интервале также значимо эффективнее в показателях тромбоза/рестеноза и повторного незапланированного вмешательства оказалась методика шунтирования.

С учетом большого количества пациентов с ХИНК IV стадии в группе стентирования проведен расчет повторных вмешательств без изолированных ампутаций в период до года и двух лет, где в обоих случаях значимое преимущество показала «открытая» реваскуляризация (табл. 9).

Оценка сроков развития тромбозов/рестенозов,

Таблица 6. Интервал 1–6 мес.
Table 6. Interval 1–6 months

Показатели / Parameter	Метод лечения / Treatment method		p
	Стентирование / Stenting, n = 48	Шунтирование / Bypass, n = 109	
Тромбоз / Рестеноз первичные / Primary thrombosis / restenosis, n (%)	18 (37,5%)	17 (15,6%)	**0,002**
Повторное незапланированное вмешательство / Repeat unplanned intervention, n (%)	17 (34,7%)	11 (10,1%)	**<0,001**
Аневризмы / Aneurysms, n (%)	4 (8,3%)	0 (0,0%)	**0,008**
Ампутации / Amputations, n (%)	7 (14,3%)	1 (0,9%)	**<0,001**

Таблица 7. Интервал 7–12 мес.
Table 7. 7-12-month follow-up

Показатели / Parameter	Метод лечения / Treatment method		p
	Стентирование / Stenting, n = 29	Шунтирование / Bypass, n = 95	
Тромбоз/рестеноз первичные / Primary thrombosis/ restenosis, n (%)	3 (10,3%)	11 (11,6%)	**0,854**
Повторное незапланированное вмешательство / Repeat unplanned intervention, n (%)	2 (6,9%)	3 (3,2%)	**0,333**
Аневризмы / Aneurysms, n (%)	0 (0,0%)	3 (3,2%)	**1,000**
Ампутации / Amputations, n (%)	1 (3,4%)	0 (0%)	**0,234**

Таблица 8. Интервал 13–24 мес.
Table 8. 13–24-month follow-up

Показатели / Parameter	Метод лечения / Treatment method		p
	Стентирование / Stenting, n = 22	Шунтирование / Bypass, n = 48	
Тромбоз/рестеноз первичные / Primary thrombosis/ restenosis, n (%)	12 (54,5%)	10 (20,4%)	**0,004**
Повторное незапланированное вмешательство / Repeat unplanned intervention, n (%)	10 (45,5%)	2 (4,2%)	**<0,001**
Аневризмы / Aneurysms, n (%)	0 (0,0%)	5 (10,4%)	0,173
Ампутации / Amputations, n (%)	3 (13,6%)	1 (2,1%)	0,089

Таблица 9. Повторные вмешательства без изолированных ампутаций
Table 9. Repeat interventions without isolated amputations

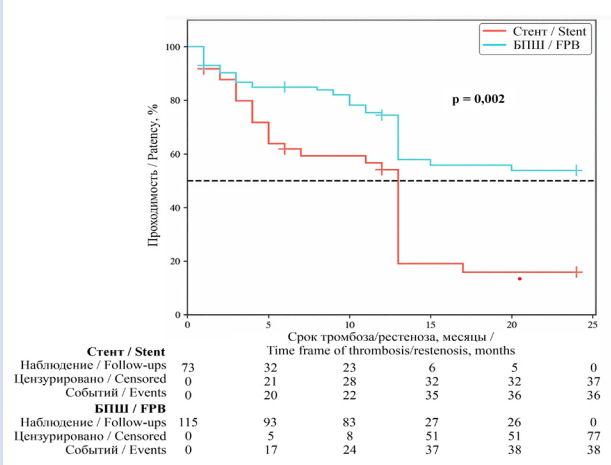
Показатели / Parameter	Метод лечения / Treatment method		p
	Стентирование / Stenting	Шунтирование / Bypass	
Повторное незапланированное вмешательство без изолированных ампутаций через год / Repeat unplanned intervention without isolated amputations within 1 year (n = 39/94), n (%)	18 (46,2%)	15 (16,0%)	**< 0,001***
Повторное незапланированное вмешательство без изолированных ампутаций через два года / Repeat unplanned intervention without isolated amputations within 2 years (n = 36/52), n (%)	29 (80,6%)	19 (36,5%)	**< 0,001**

свободы от повторных вмешательств, свободы от ампутаций проведена с помощью метода кривых Каплана – Майера (рис. 2–4).

Обсуждение

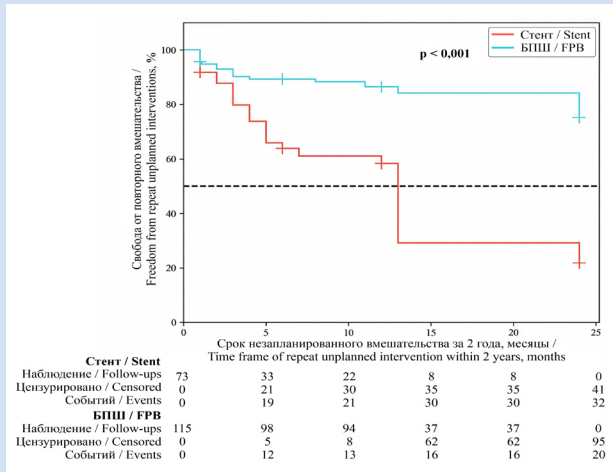
В сосудистой хирургии представлено разнообразие используемых протезов [22]. В известных источниках литературы крайне мало упоминаний об использовании биопротезов в данной области и сравнении их с аналогами из других материалов [23–26]. Заслуживает внимания крупный метаанализ, посвященный сравнению биопротезирования при атеросклерозе артерий нижних конечностей с синтетическими аналогами [27]. Некоторыми авторами установлено, что проходимость при использовании биопротезов в сравнении с аутовенозным шунтированием была ниже, но статистически незначимо [27]. В частоте осложнений также не выявлено существенной разницы при использовании этих двух методик [28]. Частота ранних осложнений, таких как инфекционные, кровотечения, дисфункция протеза, лимфедема, после аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования сопоставима, а зачастую превышает процент осложнений при протезном шунтировании [28]. Биопротез, изготовленный из брыжеечных вен крупного рогатого скота методом обработки глутаральдегидом, продемонстрировал обнадеживающие результаты: длительную проходимость, более низкую частоту повторных операций и тромбозов [29]. Одно из наиболее значимых исследований по данной тематике показало эффективное функционирование биопротеза «КемАнгиопротез» в инфраингвинальной позиции с дистальным анастомозом выше коленной щели [23]. В клинических рекомендациях вопрос выбора оптимального протеза остается нерешенным [30]. Одним из важных аспектов современной сосудистой хирургии является развитие интервенционных методов реваскуляризации нижних конечностей. Однако в аспектах кратко- и среднесрочных ампутаций, потребности в повторных вмешательствах и изменения качества жизни эндоваскулярное лечение показывает худшие результаты в сравнении с шунтирующей процедурой, согласно некоторым данным литературы [31], что коррелирует с полученными в представленном исследовании данными. Исходная клинико-демографическая характеристика больных в нашем исследовании в целом соответствует характеристикам групп, проанализированных в других достаточно крупных исследованиях [32, 33].

Ранние результаты инфраингвинальной реваскуляризации нижних конечностей эпоксиобработанным ксенопротезом «КемАнгиопротез» сопоставимы с аутовенозным шунтированием в аспекте первичной точки эффективности, первичной точки безопасности и вторичных точек, согласно круп-



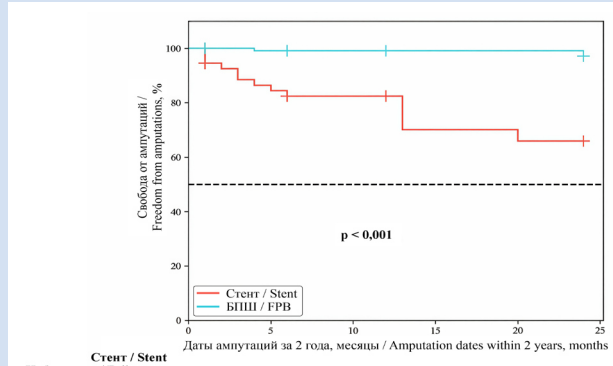
Стент / Stent						
Наблюдение / Follow-ups	73	32	23	6	5	0
Цензурировано / Censored	0	21	28	32	32	37
Событий / Events	0	20	22	35	36	36
БПШ / FPB						
Наблюдение / Follow-ups	115	93	83	27	26	0
Цензурировано / Censored	0	5	8	51	51	77
Событий / Events	0	17	24	37	38	38

Рисунок 2. Кривые развития тромбоза/рестеноза в зависимости от методики лечения
Примечание: *БПШ – бедренно-подколенное шунтирование.*
Figure 2. Thrombosis/restenosis development curves depending on the treatment method
Note: *FPB – femoropopliteal bypass.*



Стент / Stent						
Наблюдение / Follow-ups	73	33	22	8	8	0
Цензурировано / Censored	0	21	30	35	35	41
Событий / Events	0	19	21	30	30	32
БПШ / FPB						
Наблюдение / Follow-ups	115	98	94	37	37	0
Цензурировано / Censored	0	5	8	62	62	95
Событий / Events	0	12	13	16	16	20

Рисунок 3. Свобода от повторных незапланированных вмешательств за 2 года
Примечание: *БПШ – бедренно-подколенное шунтирование.*
Figure 3. Freedom from repeat unplanned interventions after 2 years
Note: *FPB – femoropopliteal bypass.*



Стент / Stent						
Наблюдение / Follow-ups	73	42	27	17	16	0
Цензурировано / Censored	0	22	36	43	43	59
Событий / Events	0	9	10	13	14	14
БПШ / FPB						
Наблюдение / Follow-ups	115	108	97	50	50	0
Цензурировано / Censored	0	6	17	64	64	113
Событий / Events	0	1	1	1	1	2

Рисунок 4. Свобода от ампутаций за 2 года
Примечание: *БПШ – бедренно-подколенное шунтирование.*
Figure 4. Freedom from amputations after 2 years
Note: *FPB – femoropopliteal bypass.*

ным метаанализам, литературным обзорам и последним научным данным (средний процент тромбозов составил 11% (4,5–16,7%), а общий 30-дневный уровень неблагоприятных исходов – 36,8%). Серьезные осложнения наблюдались у 19,6% пациентов (0,4% случаев – раневая инфекция с некрозом, 2,4% – инфекция трансплантата, 2,5% – послеоперационное кровотечение, требующее повторного вмешательства, 12% – окклюзии, 2,3% – летальность). Незначительные осложнения наблюдались в 17,2% случаев (7,4% – раневая инфекция, 4,9% – послеоперационное кровотечение без повторного вмешательства, 2,9% – лимфедема, 2,0% – серома): 33% – в группе хирургического вмешательства протезными аналогами, 17% – в группе эндоваскулярного вмешательства [23, 28, 29, 34, 35]. Частота 30-дневных неблагоприятных исходов в рандомизированных исследованиях составила 39% в группе «открытой» хирургии и 32% в группе эндоваскулярного вмешательства, 30-дневная летальность составила по 3% в каждой группе [34].

В представленном нами исследовании частота лимфореи оказалась значимо выше в группе «открытой» хирургии 10,4% (p = **0,004**), что несколько превышает аналогичный показатель согласно данным литературы. Диастаз раны развился у 5,2% больных, а краевой некроз – у 1,7%, что сопоставимо с результатами публикаций ряда авторов [23, 28, 29, 34, 35]. Встречаемость ампутаций в тридцатидневный период наблюдения не имела статистически значимых различий.

По частоте тромбозов и значимых рестенозов группы также не показали статистически значимых различий. Риск развития аневризмы в группе шунтирования был ниже в 11,468 раза, по сравнению с группой стентирования, но различия не были статистически значимыми (отношение шансов 0,087, 95% доверительный интервал 0,004–1,713, p = 0,057).

При анализе подгруппы с 6-месячным периодом наблюдения получены статистически значимые различия для первичной проходимости (92 (84,4%) – шунтирование, 30 (58,8%) – стентирование, p < **0,001**), повторного незапланированного вмешательства на целевой конечности (11 (10,1%) – шунтирование, 18 (35,3%) – стентирование, p < **0,001**), итогового количества аневризм (0 (0,0%) – шунтирование, 4 (8,3%) – стентирование, p = **0,008**) и ампутаций (1 (0,9%) – шунтирование, 9 (18,0%) – стентирование, p < **0,001**).

При анализе подгруппы с однолетним периодом наблюдения первичная проходимость в подгруппе шунтирования была выше, чем в группе стентирования – 69 (70,4%) против 17 (39,5%), p < **0,001**. Также статистически значимые различия показали такие критерии, как количество незапланированных вмешательств на целевой конечности (16 (17,0%) – шунтирование, 20 (52,6%) – стентирование, p < **0,001**) и итоговое количество ампутаций (1 (1,0%) – шунтирование, 11 (29,7%) – стентирование, p < **0,001**). По количеству образования аневризм группы не показали значимого различия.

При анализе двухлетних результатов группа шунтирования также продемонстрировала преимущества в первичной проходимости (26 (40,6%) против 5 (12,2%), p = **0,002**), повторном незапланированном вмешательстве (17 (34,7%) против 30 (88,2%), p < **0,001**) и итоговом количестве ампутаций (2 (4,3%) против 14 (50%) среди отслеженных пациентов соответственно, p < **0,001**).

Также проведен анализ аналогичных конечных точек для временных интервалов 30 сут – 6 мес., 7–12 мес. и 13–24 мес. (см. табл. 6–8). Обращает внимание отсутствие статистически значимых различий за период 7–12 мес. Полагаем, что данный факт сопряжен со снижением нежелательных событий в группе стентирования после полугодового периода, когда вероятность тромбирования стента в бедренно-подколенном сегменте была высокой и требовала двойной антиагрегантной терапии в течение не менее 6 мес. Дополнительно проведен анализ данных с экстраполяцией исходов на неотслеженных пациентов: так, двухлетняя первичная проходимость в группе шунтирования составила 77 (67,0%) случаев, в группе стентирования – 37 (50,7%) (p = **0,026**).

Указанные выше результаты эндоваскулярной и хирургической реваскуляризации сопоставимы с данными мировой литературы [36–38]. В последние годы мощное развитие получила методика эндоваскулярного лечения пациентов с ХИНК. Согласно некоторым данным, от 40 до 80% вмешательств на периферических артериях выполняются интервенционно [1]. Согласно современным клиническим рекомендациям при окклюзионном поражении бедренно-подколенного сегмента, в том числе пролонгированном (до 25 см), следует отдавать предпочтение эндоваскулярным технологиям [17, 18]. Известно, что «открытая» реваскуляризация связана с более высокими рисками раневых осложнений, большей продолжительностью вмешательства и более длительной госпитализацией пациента. Ранее показана преобладающая эффективность аутовенозного шунтирования в сравнении со стентирующей процедурой [39–41]. Но, как обсуждалось выше, использование аутовенозного шунта не всегда возможно по ряду причин и имеет ограничения. Стоит отметить, что исследования, показывающие сопоставимость шунтирования и стентирования артерий нижних конечностей, также представлены в литературе, однако типы протезов и стентов отличаются от нашего исследования [42]. В литературе отсутствуют исследования, сравнивающие стентирующую процедуру непокрытыми стентами и биопротезирование бедренного сегмента [43], которое по многим показателям сопоставимо с аутовеноз-

ным шунтированием при наложении дистального анастомоза выше коленной щели. При этом в данном исследовании применялись непокрытые стенты различных производителей, широко используемые во многих медицинских учреждениях России.

Обращает внимание, что частота тромбозов/рестенозов в целевом сегменте в обеих группах в проведенном нами исследовании на этапе наблюдения около года снижалась, кривые Каплана – Майера становились пологими (см. рис. 2). Это может свидетельствовать о том, что наибольший риск выше указанного неблагоприятного события присутствует в течение первого года после вмешательства как в группе стентирования, так и шунтирования. Данный факт может иметь принципиальное значение в тактике назначения антитромботической терапии после хирургического лечения атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. Известно, что согласно национальным рекомендациям пациентам после «открытой» реваскуляризации нижних конечностей рекомендуется назначение монотерапии антиагрегантом до года, а после стентирования – двойной антиагрегантной терапии как минимум на месяц, далее показана монотерапия антиагрегантом [17]. Согласно современным исследованиям, резистентность к антиагрегантам играет непосредственную роль в количестве тромбозов стентов/трансплантатов, ампутаций и повторных вмешательств [44]. Резистентностью к клопидогрелу обладают до половины пробандов, а показатели проходимости через год после эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей у пациентов с резистентностью к клопидогрелу варьируют от 35 до 83%, тогда как у пациентов с надлежащим ответом на клопидогрел колеблются от 73 до 100% [45]. Также стоит отметить, что после эндоваскулярной реваскуляризации по поводу атеросклероза артерий нижних конечностей применение двойной антиагрегантной терапии в течение ≥ 6 мес. ассоциировано с уменьшением в течение 5 лет основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и серьезных неблагоприятных событий со стороны конечностей [46]. Также известно, что вариабельность распределения ингибирования тромбоцитов при приеме клопидогрела в дозировке 75 мг/сут является самой высокой среди антиагрегантов, назначаемых при данной патологии [47]. В настоящее время активно исследуется вопрос резистентности населения к антиагрегантам. Согласно последним данным, тикагрелор может эффективно заменить антиагреганты со 100% эффективностью [48], также назначение данного препарата значительно снижает риск развития острой ишемии конечности и периферической реваскуляризации [49]. Вышесказанное свидетельствует о необходимости оптимизации медикаментозного сопровождения пациентов, подвергающихся вмешательствам вследствие атеросклероза артерий нижних конечностей, что потенциально может повлиять на частоту неблагоприятных исходов в данной группе больных.

Заключение

При выборе между стентирующей процедурой непокрытыми стентами и биопротезированием бедренно-подколенного сегмента, при отсутствии выраженного коморбидного фона, следует отдавать предпочтение «открытому» вмешательству. С учетом полученных в сплошной выборке пациентов данных клиническая эффективность эндоваскулярных вмешательств до сих пор остается предметом дискуссий. Протоколы медикаментозного сопровождения, указанные в современных клинических рекомендациях, также требуют дальнейшего изучения и оптимизации, как и комплаентность пациентов к назначаемому лечению. Результаты данного исследования продемонстрировали неоптимальные исходы лечения пациентов с ХИНК при выполнении стентирующих процедур в бедренно-подколенной позиции при окклюзирующем атеросклеротическом поражении, необходимость модификации протоколов медикаментозного сопровождения пациентов и обнадеживающие результаты бедренно-подколенного шунтирования биопротезом «КемАнгиопротез».

Отказ от ответственности

Высказанные в статье предположения являются собственными мнениями авторов, а не официальными позициями учреждения или фонда.

Конфликт интересов

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

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Согоян Нерсес Корюнович, аспирант по специальности сердечно-сосудистая хирургия федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7116-8754

Author Information Form

Sogoyan Nerses K., Postgraduate Student, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7116-8754

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

Султанов Роман Владимирович, кандидат медицинских наук заведующий отделением сосудистой хирургии государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2888-1797

Ализада Фарид Расимович, сосудистый хирург государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8475-0823

Криковцов Александр Сергеевич, научный сотрудник лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Tarasov Roman S., PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Image-guided Endovascular and Reconstructive Surgery of the Heart and Blood Vessels, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

Sultanov Roman V., PhD, Head of the Department of Vascular Surgery, State Autonomous Healthcare Institution "Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2888-1797

Alizada Farid R., Vascular Surgeon at the State Autonomous Healthcare Institution Kuzbass "Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8475-0823

Krikovtsov Alexander S., Researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmias and Electrocardiostimulation, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сосудистая хирургия В. С. Савельева: национальное руководство. Краткое издание. под ред. И. И. Затевахина, А. И. Кириенко. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 608 с.

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

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

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

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

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

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

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

9. Майстренко Д.Н., Жеребцов Ф.К., Гранов Д.А., Карлов К.А. Результаты бедренно-подколенных артериальных реконструкций в зависимости от гемодинами-

ческих условий. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2009;4: 41-44.

10. Гавриленко А.В. Обоснование целесообразности и технология аутовенозного шунтирования "in situ" в реконструктивной хирургии сосудов нижних конечностей. Анналы НЦХ. 1996;6:101-110.

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

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

13. Sriram B.M SRB's Surgical Operations: Text and Atlas. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers., 2014. 1340.

14. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G.; TASC II Working Group.. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J. Vasc. Surg. 2007;45(S):S5–67. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037.

15. Jaff M.R., White C.J., Hiatt W.R., Fowkes G.R., Dormandy J., Razavi M., Reekers J., Norgren L. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: A supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II): TASC steering committee. Catheter Cardiovasc. Interv. 2015;86(4):611–625. doi: 10.1002/ccd.26122.

16. Гостев А.А., Осипова О.С., Бугуров С.В., Саая Ш.Б., Рабцун А.А., Чебан А.В., Игнатенко П.В., Карпенко А.А. Сравнительный ретроспективный анализ результатов бедренно-подколенного шунтирования и стентирования плетеным биомиметическим стентом у пациентов с пролонгированными окклюзиями артерий бедренно-подколенного сегмента. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.2022;37(1):96-107. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-96-107.

17. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М.; 2019.110.

18. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur. Heart J. 2018;39(9):763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.

19. Lin Y., Tang X., Fu W., Kovach R., George J.C., Guo D. Stent fractures after superficial femoral artery stenting: Risk factors and impact on patency. J. Endovasc. Ther. 2015;22(3):319–326. doi: 10.1177/1526602815580783.

20. Duda S.H., Bosiers M., Lammer J., Scheinert D., Zeller T., Oliva V., Tielbeek A., Anderson J., et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: Long-term results from the SIROCCO trial. J. Endovasc. Ther. 2006;13(6):701–710. doi: 10.1583/05-1704.1.

21. Laird J.R., Katzen B.T., Scheinert D., Lammer J., Carpenter J., Buchbinder M., Dave R., Ansel G, et al. Nitinol stent implantation vs. balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral and proximal popliteal arteries of patients with claudication: Three-year follow-up from the RESILIENT randomized trial. J. Endovasc. Ther. 2012;19(1):1–9. doi: 10.1583/11-3627.1.

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

23. Иванов С.В. Ксеногенные биоматериалы, обработанные диэпоксидом, в реконструктивной хирургии артерий; дисс. д.м.н. Новосибирск, 2005. 305 с.

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

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

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

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

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

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

30. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Российское общество хирургов, Российское кардиологическое общество, Российская ассоциация эндокринологов. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Москва, 2019.

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

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

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

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

35. Суковатых Б.С., Беликов Л.Н., Суковатых М.Б., Сидоров Д.В., Иноходова Е.Б. Бедренно-подколенное шунтирование свободным аутовенозным трансплантатом ниже щели коленного сустава в лечении критической

ишемии нижних конечностей. Новости хирургии. 2015; 23(6): 637-643.

36. Kluckner M., Gratl A., Wipper S.H., Hitzl W., Nierlich P., Aspalter M., Linni K., Enzmann F.K. Comparison of Prosthetic and Vein Bypass with Nitinol Stents in Long Femoropopliteal Lesions. Ann Vasc Surg. 2022;78:272-280. doi: 10.1016/j.avsg.2021.05.052.

37. van den Hondel D., van Walraven L.A., Holewijn S., Reijnen M.M. Endovascular bypass as a strategy for long femoropopliteal lesions. J Cardiovasc Surg (Torino). 2022;63(5):562-574. doi: 10.23736/S0021-9509.22.12318-9.

38. Björkman P., Auvinen T., Hakovirta H., Romsi P., Turtiainen J., Manninen H., Venermo M. Drug-Eluting Stent Shows Similar Patency Results as Prosthetic Bypass in Patients with Femoropopliteal Occlusion in a Randomized Trial. Ann Vasc Surg. 2018;53:165-170. doi: 10.1016/j.avsg.2018.04.014.

39. Okuno S., Iida O., Iida T., Yamaoka T., Kitano I., Asai M., Masuda M., Okamoto S., Ishihara T., Nanto K., Kanda T., Tsujimura T., Matsuda Y., Mano T. Comparison of clinical outcomes between endovascular therapy with self-expandable nitinol stent and femoral-popliteal bypass for trans-atlantic inter-society consensus II C and D femoropopliteal lesions. Ann. Vasc. Surg. 2019;57:137–143. doi: 10.1016/j.avsg.2018.09.024.

40. Siracuse J.J., Giles K.A., Pomposelli F.B., Hamdan A.D., Wyers M.C., Chaikof E.L., Nedeau A.E., Schermerhorn M.L. Results for primary bypass versus primary angioplasty/stent for intermittent claudication due to superficial femoral artery occlusive disease. J. Vasc. Surg. 2012;55(4):1001–1007. doi: 10.1016/j. jvs.2011.10.128.

41. Aihara H., Soga Y., Mii S., Okazaki J., Yamaoka T., Kamoi D., Shintani Y., Ishikawa T.; RECANALISE Registry Investigators. Comparison of long-term outcome after endovascular therapy versus bypass surgery in claudication patients with Trans-Atlantic Inter-Society Consensus-II C and D femoropopliteal disease. Circ. J. 2014;78(2):457–464. doi: 10.1253/circj.cj-13-1147.

42. Enzmann F.K., Nierlich P., Aspalter M., Hitzl W., Dabernig W., Hölzenbein T., Ugurluoglu A., Seitelberger R., Linni K. Nitinol stent versus bypass in long femoropopliteal lesions: 2-year results of a randomized controlled trial. JACC Cardiovasc. Interv. 2019;12(24):2541–2549. doi: 10.1016/j.jcin.2019.09.006.

43. Согоян Н.К., Султанов Р.В., Ализада Ф.Р., Тарасов Р.С. Сравнительный анализ непосредственных и среднесрочных результатов бедренно-подколенного шунтирования эпоксиобработанными линейными ксенопротезами и стентирующей процедуры при атеросклеротической болезни нижних конечностей. Горизонты современной ангиологии, сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии: материалы XXXIX Международной конференции, 14–16 июня 2024 года, Москва, 438-440.

44. Kankaria A., Majumdar M., Lee S., Hall R.P., Suarez Ferreira S.P., Lee I., Patel S.S., Jessula S., D'Oria M., Dua A. Platelet function testing and clinical outcomes in peripheral arterial disease: Systematic review and narrative synthesis. J Vasc Surg. 2023:S0741-5214(23)02427-8. doi: 10.1016/j.jvs.2023.12.028.

45. Markel K.M., Avgerinos E.D. Clopidogrel Resistance in Lower Extremity Arterial Endovascular Interventions. Curr Pharm Des. 2018;24(38):4554-4557. doi: 10.2174/1381612825666190101111123. .

46. Cho S., Lee Y.J., Ko Y.G., Kang T.S., Lim S.H., Hong S.J., Ahn C.M., Kim J.S., et al. Optimal Strategy for Antiplatelet Therapy After Endovascular Revascularization for Lower Extremity Peripheral Artery Disease. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(23):2359-2370. doi: 10.1016/j.jcin.2019.08.006. .

47. Majumdar M., Waller D., Poyant J., McElroy I., Lella S., Feldman Z.M., Levine E., Kim Y., Nuzzolo K., Kirshkaln A., DeCarlo C., Dua A. Variability of antiplatelet response in patients with peripheral artery disease. J Vasc Surg. 2023;77(1):208-215.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2022.08.015.

48. Mazzaccaro D., Giannetta M., Ranucci M., Righini P., Di Dedda U., Baryshnikova E., Milani V, Nano G. Clopidogrel Resistance and Ticagrelor Replacement in Dual Antiplatelet Therapy for Carotid Artery Stenting. Ann Vasc Surg. 2023;90:128-136. doi: 10.1016/j.avsg.2022.09.063.

49. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Storey R.F., Steg P.G., Cohen M., Kuder J., Goodrich E., Nicolau J.C., et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2016;67(23):2719-2728. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.524.

REFERENCES

1. Vascular surgery by V. S. Savelyev: national guidelines. Brief edition. edited by I. I. Zatevakhin, A. I. Kiriyenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. (In Russian)

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

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

4. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. Москва, 1996. [Burakovsky V.I., Bokeria L.A. Cardiovascular surgery. Moscow, 1996 (In Russian)]

5. Skrylev S.I. Surgical treatment of patients with critical ischemia of the lower extremities with lesions of the arteries of the femoral-popliteal-tibial segment. dissertation. Moscow, 2004 (In Russian)

6. Davidovich L.I., Lotina S., Havelka M., Kostyak D., Yakovlrvich N. True aneurysms of the great saphenous vein graft in femoral-popliteal bypass. Angiology and vascular surgery. 2002; 8(2): 107-188 (In Russian)

7. Burov Yu.A. Differentiated approach to the treatment of patients with critical ischemia of the lower extremities of atherosclerotic genesis. dissertation. Saratov, 2000 (In Russian)

8. Gruss I. D. Autovenous bypass using the IN SITU technique. Angiology and vascular surgery. 1995;1: 30 – 43. (In Russian)

9. Maistrenko D. N., Zherebtsov F. K., Granov D. A., Karlov K.A. Results of femoropopliteal arterial reconstructions depending on hemodynamic conditions. Bulletin of surgery named after I. I. Grekov. 2009; 4:41-44 (In Russian)

10. Gavrilenko A.V. Justification of expediency and technology of autovenous bypass "in situ" in reconstructive surgery of lower extremity vessels. Annals of the Scientific Center of Surgery. 1996;6: 101-110 (In Russian)

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

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

13. Sriram B.M SRB's Surgical Operations: Text and Atlas. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers., 2014. 1340.

14. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler

M.R., Harris K.A., Fowkes F.G.; TASC II Working Group.. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J. Vasc. Surg. 2007;45(S):S5–67. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037.

15. Jaff M.R., White C.J., Hiatt W.R., Fowkes G.R., Dormandy J., Razavi M., Reekers J., Norgren L. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: A supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II): TASC steering committee. Catheter Cardiovasc. Interv. 2015;86(4):611–625. doi: 10.1002/ccd.26122.

16. Gostev A.A., Osipova O.S., Bugurov S.V., Saaya Sh.B., Rabtsun A.A., Cheban A.V., Ignatenko P.V., Karpenko A.A. Comparative retrospective analysis of the results of femoropopliteal bypass grafting and stenting with a braided biomimetic stent in patients with prolonged occlusions of the arteries of the femoropopliteal segment. Siberian Journal of Clinical and experimental medicine. 2022;37(1):96-107. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-96-107. (In Russian)

17. National guidelines on the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. Moscow; 2019.110 (In Russian)

18. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur. Heart J. 2018;39(9):763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.

19. Lin Y., Tang X., Fu W., Kovach R., George J.C., Guo D. Stent fractures after superficial femoral artery stenting: Risk factors and impact on patency. J. Endovasc. Ther. 2015;22(3):319–326. doi: 10.1177/1526602815580783.

20. Duda S.H., Bosiers M., Lammer J., Scheinert D., Zeller T., Oliva V., Tielbeek A., Anderson J., et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: Long-term results from the SIROCCO trial. J. Endovasc. Ther. 2006;13(6):701–710. doi: 10.1583/05-1704.1.

21. Laird J.R., Katzen B.T., Scheinert D., Lammer J., Carpenter J., Buchbinder M., Dave R., Ansel G, et al. Nitinol stent implantation vs. balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral and proximal popliteal arteries of patients with claudication: Three-year follow-up from the RESILIENT randomized trial. J. Endovasc. Ther. 2012;19(1):1–9. doi: 10.1583/11-3627.1.

22. Ivchenko A.O., Shvedov A.N., Ivchenko O.A. Vascular prostheses used in infrainguinal arterial reconstruction. Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16(1):132-139. doi:10.20538/1682-0363-2017-1-132-139 (In Russian)

23. Ivanov S.V. Xenogenic biomaterials treated with diepoxide in reconstructive surgery of arteries. Dissertation. Novosibirsk, 2005. (In Russian)

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

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

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

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

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

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

30. Association of Cardiovascular Surgeons of Russia, Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons, Russian Society of Surgeons, Russian Cardiology Society, Russian Association of Endocrinologists. National Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Arterial Diseases. Moscow, 2019. (In Russian)

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

32. Barbarash L.S., Ivanov S.V., Zhuravleva I.Yu., Anufriev A.I., Kazachek Ya.V., Kudryavtseva Yu.A., Zinets M.G. 12-year experience of using bioprostheses to replace infrainguinal arteries. Angiology and vascular surgery. 2006; 12(3):91-97. (In Russian)

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

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

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

36. Kluckner M., Gratl A., Wipper S.H., Hitzl W., Nierlich P., Aspalter M., Linni K., Enzmann F.K. Comparison of Prosthetic and Vein Bypass with Nitinol Stents in Long Femoropopliteal Lesions. Ann Vasc Surg. 2022;78:272-280. doi: 10.1016/j.avsg.2021.05.052.

37. van den Hondel D., van Walraven L.A., Holewijn S., Reijnen M.M. Endovascular bypass as a strategy for long femoropopliteal lesions. J Cardiovasc Surg (Torino). 2022;63(5):562-574. doi: 10.23736/S0021-9509.22.12318-9.

38. Björkman P., Auvinen T., Hakovirta H., Romsi P., Turtiainen J., Manninen H., Venermo M. Drug-Eluting Stent Shows Similar Patency Results as Prosthetic Bypass in Patients with Femoropopliteal Occlusion in a Randomized Trial. Ann Vasc Surg. 2018;53:165-170. doi: 10.1016/j.avsg.2018.04.014.

39. Okuno S., Iida O., Iida T., Yamaoka T., Kitano I., Asai M., Masuda M., Okamoto S., Ishihara T., Nanto K., Kanda T., Tsujimura T., Matsuda Y., Mano T. Comparison of clinical outcomes between endovascular therapy with self-expandable nitinol stent and femoral-popliteal bypass for trans-atlantic inter-society consensus II C and D femoropopliteal

lesions. Ann. Vasc. Surg. 2019;57:137–143. doi: 10.1016/j.avsg.2018.09.024.

40. Siracuse J.J., Giles K.A., Pomposelli F.B., Hamdan A.D., Wyers M.C., Chaikof E.L., Nedeau A.E., Schermerhorn M.L. Results for primary bypass versus primary angioplasty/stent for intermittent claudication due to superficial femoral artery occlusive disease. J. Vasc. Surg. 2012;55(4):1001–1007. doi: 10.1016/j. jvs.2011.10.128.

41. Aihara H., Soga Y., Mii S., Okazaki J., Yamaoka T., Kamoi D., Shintani Y., Ishikawa T.; RECANALISE Registry Investigators. Comparison of long-term outcome after endovascular therapy versus bypass surgery in claudication patients with Trans-Atlantic Inter-Society Consensus-II C and D femoropopliteal disease. Circ. J. 2014;78(2):457–464. doi: 10.1253/circj.cj-13-1147.

42. Enzmann F.K., Nierlich P., Aspalter M., Hitzl W., Dabernig W., Hölzenbein T., Ugurluoglu A., Seitelberger R., Linni K. Nitinol stent versus bypass in long femoropopliteal lesions: 2-year results of a randomized controlled trial. JACC Cardiovasc. Interv. 2019;12(24):2541–2549. doi: 10.1016/j.jcin.2019.09.006.

43. Sogoyan N.K., Sultanov R.V., Alizada F.R., Tarasov R.S. Comparative analysis of immediate and mid-term results of femoropopliteal bypass grafting with epoxy-treated linear xenoprostheses and stenting procedures for atherosclerotic disease of the lower extremities. In Horizons of Modern Angiology, Vascular and Roentgen-endovascular Surgery: Proceedings of the XXXIX International Conference. Moscow, 2024. (In Russian)

44. Kankaria A., Majumdar M., Lee S., Hall R.P., Suarez Ferreira S.P., Lee I., Patel S.S., Jessula S., D'Oria M., Dua A. Platelet function testing and clinical outcomes in peripheral arterial disease: Systematic review and narrative synthesis. J Vasc Surg. 2023:S0741-5214(23)02427-8. doi: 10.1016/j.jvs.2023.12.028.

45. Markel K.M., Avgerinos E.D. Clopidogrel Resistance in Lower Extremity Arterial Endovascular Interventions. Curr Pharm Des. 2018;24(38):4554-4557. doi: 10.2174/1381612825666190101111123. .

46. Cho S., Lee Y.J., Ko Y.G., Kang T.S., Lim S.H., Hong S.J., Ahn C.M., Kim J.S., et al. Optimal Strategy for Antiplatelet Therapy After Endovascular Revascularization for Lower Extremity Peripheral Artery Disease. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(23):2359-2370. doi: 10.1016/j.jcin.2019.08.006. .

47. Majumdar M., Waller D., Poyant J., McElroy I., Lella S., Feldman Z.M., Levine E., Kim Y., Nuzzolo K., Kirshkaln A., DeCarlo C., Dua A. Variability of antiplatelet response in patients with peripheral artery disease. J Vasc Surg. 2023;77(1):208-215.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2022.08.015.

48. Mazzaccaro D., Giannetta M., Ranucci M., Righini P., Di Dedda U., Baryshnikova E., Milani V, Nano G. Clopidogrel Resistance and Ticagrelor Replacement in Dual Antiplatelet Therapy for Carotid Artery Stenting. Ann Vasc Surg. 2023;90:128-136. doi: 10.1016/j.avsg.2022.09.063.

49. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Storey R.F., Steg P.G., Cohen M., Kuder J., Goodrich E., Nicolau J.C., et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2016;67(23):2719-2728. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.524.

Для цитирования: *Согоян Н.К., Тарасов Р.С., Султанов Р.В., Ализада Ф.Р., Криковцов А.С. Результаты бедренно-подколенного шунтирования эпоксиобработанными линейными ксенопротезами и стентирования при атеросклеротической болезни нижних конечностей. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 63-77. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-63-77*

To cite: *Sogoyan N.K., Tarasov R.S., Sultanov R.V., Alizada F.R., Krikovtsov A.S. Results of femoropopliteal bypass grafting with epoxy-treated vascular xenograft and stenting in atherosclerosis of the lower extremities. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 63-77. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-63-77*

УДК 616-005
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-78-88

АНАЛИЗ ГОСПИТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КСЕНОБИОПРОТЕЗА «КЕМАНГИОПРОТЕЗ» В СРАВНЕНИИ С СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТОЯННОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

А.А. Садовский[1], Р.С. Тарасов[2], Р.В. Султанов1, В.И. Лотц[3], А.С. Криковцов[2]

[1] Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Октябрьский просп., 22, Кемерово, Российская Федерация, 650066; [2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [3] Общество с ограниченной ответственностью «Нефромед», пр. Советский, 38, Кемерово, Российская Федерация, 650000

Основные положения

• Ксенобиопротез «КемАнгиопротез» в сравнении с синтетическим протезом из ePTFE демонстрирует удовлетворительные результаты при формировании постоянного сосудистого доступа для выполнения хронического гемодиализа, сопоставимые с данными литературы.

• Ксенобиопротез «КемАнгиопротез» может являться альтернативой синтетическому протезу из ePTFE в клинической практике при обеспечении сосудистого доступа для длительной почечно-заместительной терапии.

Цель	Сравнительный анализ госпитальных осложнений применения ксенобиопротеза «КемАнгиопротез» для формирования постоянного сосудистого доступа в сравнении с протезами из синтетического материала ePTFE (Venaflo II).
Материалы и методы	В этом исследовании будут представлены данные двух центров и проведен анализ госпитальных осложнений. В ретроспективное двуцентровое исследование было включено восемьдесят два пациента, которые были разделены на две группы в зависимости от вида используемого протеза. Пятьдесят операций с использованием биологического протеза «КемАнгиопротез». И тридцати двух случаев оперативных вмешательств с использованием синтетического протеза из ePTFE (Venaflo II).
Результаты	В группах КемАнгиопротез и Venaflo II было зарегистрировано: Still-синдром 2 (4%) и 2 (6%), (p = 0,641), тромбоз протеза 2 (4%) и 2 (6%), (p = 0,641), кровотечение 1 (2%) и 1 (3%), (p = 1,000), гематомы 3 (8%) и 3 (10%), (p = 0,674). Комбинированная конечная точка 7 (14%) и 7 (21%) соответственно (p = 0,381).
Заключение	На основании проведенного сравнительного анализа с сопоставлением госпитальных результатов применения Ксенобиопротеза «КемАнгиопротез» и синтетического протеза из ePTFE (Venaflo II), можно сделать заключение о сопоставимой частоте и структуре основных неблагоприятных событий. Оба вида протеза при формировании постоянного сосудистого доступа для выполнения хронического гемодиализа демонстрируют удовлетворительные результаты, сопоставимые с данными литературы. Это позволяет сделать заключение о том, что в клинической практике при обеспечении сосудистого доступа для длительной почечно-заместительной терапии Ксенобиопротез «КемАнгиопротез» может являться альтернативой синтетическому протезу из ePTFE.
Ключевые слова	Ксенобиопротез «КемАнгиопротез» • ePTFE (Venaflo II) • Почечно-заместительная терапия • Постоянный сосудистый доступ

Поступила в редакцию: *18.09.2024;* ***поступила после доработки:*** *11.11.2024;* ***принята к печати:*** *05.12.2024*

Для корреспонденции: *Александр Андреевич Садовский, aleksanches655655@mail.ru; адрес: Октябрьский просп., 22, Кемерово, Российская Федерация, 650066*
Corresponding author: *Alexander A. Sadovsky, aleksanches655655@mail.ru; address: 22, Oktyabrsky Ave., Kemerovo, Russian Federation, 650066*

ANALYSIS OF HOSPITAL COMPLICATIONS OF USING XENOBIOPROSTHESIS "KEMANGIOPROSTHESIS" IN COMPARISON WITH SYNTHETIC PROSTHESES FOR THE FORMATION OF PERMANENT VASCULAR ACCESS IN PATIENTS UNDERGOING CHRONIC HEMODIALYSIS

A.A. Sadovsky[1], R.S. Tarasov[2], R.V. Sultanov1, V.I. Lotc[3], A.S. Krikovtsov[2]

[1] State Autonomous Healthcare Institution "Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev", 22, Oktyabrsky Ave., Kemerovo, Russian Federation, 650066; [2] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [3] Limited Liability Company "Nefromed", 38, Sovetsky Ave., Kemerovo, Russian Federation, 650000

Highlights

• The KemAngioprosthesis xenobioprosthesis, in comparison with the synthetic ePTFE prosthesis, demonstrates satisfactory results in the formation of permanent vascular access for chronic hemodialysis, comparable with literature data.

• The KemAngioprosthesis xenobioprosthesis may be an alternative to the synthetic ePTFE prosthesis in clinical practice while providing vascular access for long-term renal replacement therapy.

Aim	Comparative analysis of hospital complications of the use of xenobioprosthesis "KemAngioprosthesis" for the formation of permanent vascular access in comparison with prostheses made of synthetic material ePTFE (Venaflo II).
Methods	This study will present data from two centers and analyze hospital complications. Eighty-two patients were included in the retrospective two-center study, which were divided into two groups depending on the type of prosthesis used. Fifty operations using a biological prosthesis "KemAngioprosthesis". And thirty-two cases of surgical interventions using a synthetic prosthesis made of ePTFE (Venaflo II).
Results	In the KemAngioprosthesis and Venaflo II groups, the following were registered: Still syndrome 2 (4%) and 2 (6%), (p = 0.641), prosthetic thrombosis 2 (4%) and 2 (6%), (p = 0.641), bleeding 1 (2%) and 1 (3%), (p = 1.000), hematomas 3 (8%) and 3 (10%), (p = 0.674). The combined endpoint is 7 (14%) and 7 (21%), respectively (p = 0.381).
Conclusion	Based on the comparative analysis conducted with a comparison of the hospital results of the use of the Xenobioprosthesis "KemAngioprosthesis" and a synthetic prosthesis made of ePTFE (Venaflo II), it is possible to conclude about the comparable frequency and structure of the main adverse events. Both types of prosthesis in the formation of permanent vascular access for chronic hemodialysis demonstrate satisfactory results comparable with the literature data. This allows us to conclude that in clinical practice, when providing vascular access for long-term renal replacement therapy, the xenobioprosthesis "KemAngioprosthesis" can be an alternative to a synthetic prosthesis made of ePTFE

Keywords Xenobioprosthesis "KemAngioprosthesis" • ePTFE (Venaflo II) • Renal replacement therapy • Permanent vascular access

Received: *18.09.2024;* ***received in revised form:*** *11.11.2024;* ***accepted:*** *05.12.2024*

Список сокращений

АВГ – артериовенозный графт
АВФ – артериовенозная фистула
ВСА – внутренняя сонная артерия
ГД – гемодиализ
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛГ – легочная гипертензия
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ePTFE – Expanded PolyTetraFluoroEthylene

Введение

Формирование постоянного сосудистого доступа с использованием протеза является методом выбора, когда сформировать или получать сеансы гемодиализа через нативную артериовенозную фистулу невозможно. Причиной тому могут быть тромбозы, нагноение, аневризматические расширения нативной артериовенозной фистулы с угрозой разрыва,

кровотечения или исходное отсутствие пригодных сосудов. Во всем мире выбором графта первой линии являются протезы из синтетического материала Expanded PolyTetraFluoroEthylene (ePTFE). Он представляет собой политетрафторэтиленовую микропористую мембрану, ламинированную обычной тканью посредством специального процесса. Первая работа, где описано использование протезов ePTFE для формирования постоянного сосудистого доступа у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе опубликована в 1977 г. [1]. В результате клинических испытаний и модификаций появилось большое количество представителей таких протезов в различных странах: W. L. Gore & Associates, Inc, USA, Getinge AB, Sweden, Venaflo grafts, USA, Haemo-dialysis Reliable Outflow; Merit Medical Systems, USA, Venaflo II, RUS. Но все они не стали «золотым стандартом» сосудистого доступа, так как имеют недостатки, к которым относятся: Still-синдром, тромбоз протеза, кровотечение, инфекционные осложнения, гематомы, развитие легочной гипертензии. Самыми серьезными из которых являются инфекции и тромбоз, которые приводят к потере сосудистого доступа [2].

Но синтетический материал не единственный, который используют для формирования постоянного сосудистого доступа, существуют также биологические протезы и аллотрансплантаты. Впервые использование биологических графтов было описано в 1970-х гг., но продолжительность функционирования последних была низкой, дополнительной проблемой являлась и последующая аневризматическая деградация при их длительном использовании. Все это повлекло к охлаждению интереса в клинической практике к этим протезам. Однако их усовершенствование и модификация производства данного вида протезов, направленная на уменьшение подверженности аневризматической деградации и увеличению срока функционирования доступа, вернуло интерес клиницистов к биопротезам в последнее время [3]. Одним из последних представителей биологических протезов является «КемАнгиопротез» представляющий собой часть внутренней грудной артерии крупного рогатого скота, обработанной эпоксисоединением. Для получения требуемой длины, протез изготавливают из одного, двух или трех сегментов артерий.

В настоящее время отсутствуют результаты крупных исследований, которые могли бы дать убедительную доказательную базу по клиническим исходам применения синтетических и биологических протезов для формирования постоянного сосудистого доступа у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. В этой связи, целью настоящего исследования является сравнительный анализ госпитальных осложнений применения ксенобиопротеза «КемАнгиопротез» для формирования постоянного сосудистого доступа в сравнении с протезами из синтетического материала ePTFE (Venaflo II).

Материалы и методы

В Кемеровской области функционирует два центра, которые занимаются формированием артериовенозного доступа с использованием протезов. В этой статье будет представлены данные двух этих центров и проведен анализ госпитальных осложнений. В ретроспективное двуцентровое исследование было включено восемьдесят два пациента, которые были разделены на две группы в зависимости от вида используемого протеза. Пациенты информированы об участии в проведении исследования и дали свое согласие. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Пятьдесят операций с использованием представителя биологических протезов ксенобиопротеза «КемАнгиопротез». Из них тридцать шесть (72%) вмешательств, где биологический протез использовался первично и четырнадцать (28%), где протез выполнял роль вставки на уже сформированном доступе или нативной фистуле ввиду дефицита собственных тканей - первая группа (биопротез). И тридцати двух случаев оперативных вмешательств с использованием протеза из синтетического материала ePTFE (Venaflo II), где двадцать девять (90%) это первичный операции по формированию доступа, и три (10%), где протез выполнял роль вставки на уже сформированном доступе, вторая группа (синтетический протез). Время госпитализации составляло от 7 до 15 дней (медиана 10 дней). Период включения пациентов в исследование – с 2020 по 2024 гг. Проводилось включение сплошной выборки пациентов, получивших данный вид лечения за указанный интервал времени в двух центрах.

Ксенобиопротез «КемАнгиопроетез» является конусовидным и представлен двумя концами с разными диаметрами малым 3мм (± 0,25) и большим 6,5 мм (± 0,5), именно малый использовался для формирования артериального конца анастомоза фистулы. Синтетический протез Venoflo II, который использовался для формирования артериовенозной фистулы так же конусовидный, где малый 4 мм, а больший 6мм. Через малый диаметр протеза линейная скорость кровотока меньше, чем через больший. Для подтверждения данного утверждения применяется формула $V = Q/\pi r2$. К примеру, если в аорте скорость равна 50–70 см/с, то в капиллярах 0,05 см/с. Из этого уравнения понятно, что чем меньше диаметр сосуда, тем меньше скорость потока в ней. Это способствует уменьшению объема крови, проходимой через протез и, следовательно, уменьшению риска развития синдрома обкрадывания [4].

Критерии включения пациентов в исследование:

– Пациент уже находится на хроническом гемодиализе.

– Отсутствие значимых стенотических поражений целевых артерий и вен по результатам ультразвукового исследования.

– Посттромбофлебитические изменения подключичной вены, с эффективным просветом более 50%

– Отсутствие активной инфекции на верхней конечности.

– Фракция выброса левого желудочка, при выполненном эхокардиографическом исследовании выше 40%.

– Отсутствие диагностированных коагулопатий.

– Диаметр поверхностной или глубокой вены верхней конечности не менее 4,0 мм.

Критерии исключения:

– Отсутствие одного или нескольких критериев включения в исследование.

Исходная характеристика пациентов

В табл. 1 представлена клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование. Как видно из табл. 1, при выполнении анализа сопоставления пациентов групп Ксенобиопротеза «КемАнгиопротез» и синтетического протеза из ePTFE (Venaflo II) статистически значимых различий в исходном клинико-демографическом статусе пациентов установлено не было.

В табл. 2 описано сравнение по локализации артериального анастомоза артериовенозных графтов в двух группах пациентов. Статистически значимое отличие (p = 0,005) было обнаружено при сравнении локализации с плечевой артерией.

В табл. 3 проведено сравнение локализации венозного анастомоза артериовенозного графта в двух группах пациентов, статистически значимых отличий обнаружено не было.

В этом анализе производится оценка только первичных вмешательств по формированию постоянного сосудистого доступа.

Конечные точки исследования и их дефиниции:

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

Показатель / Parameter	Ксенобиопротез «КемАнгиопротез» / Xenobioprosthesis “KemAngioprosthesis” (n = 50)	Синтетический протез «Venaflo II» / “Venaflo II” synthetic prosthesis (n = 32)	p
Возраст (58 ± 18 лет) / Age (58 ± 18 years)	59 (± 16) лет	58 (± 22) лет	0,638
Пол (мужчины, женщины) / Gender (male, female)	22 (45%) муж / male 28 (55%) жен / female	8 (24%) муж / male 24 (76%) жен / female	0,081
Средний срок гемодиализа, лет / Average duration of hemodialysis, years	10 (± 8) лет	11 (± 10) лет	0,281
ИБС в анамнезе / CHD in the anamnesis, n (%)	5 (10%)	6 (20%)	0,758
ХОБЛ в анамнезе / COPD in the anamnesis, n (%)	1 (2%)	1 (3%)	1,000
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	7 (14%)	5 (16%)	0,353
Реваскуляризация миокарда в анамнезе / Myocardial revascularization in the anamnesis, n (%)	1 (2%)	3 (10%)	0,296
ПИКС в анамнезе / PICS in the anamnesis, n (%)	1 (2%)	3 (10%)	0,294
Резидуальный период ОНМК в анамнезе / Residual period of cancer in the anamnesis, n (%)	1 (2%)	1 (3%)	1,000
Ранее сформированные нативные АВФ / Previously formed native AVF, n (%)	34 (72%)	21 (70%)	0,177
АГ в анамнезе / AH in the anamnesis, n (%)	36 (76%)	22 (73%)	1,000

Примечание: *АВФ – артериовенозная фистула; АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.*
Note: *AH – arterial hypertension; AVF – arteriovenous fistula; CHD – coronary heart disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; PICS – postinfarction cardiosclerosis.*

Таблица 2. Сравнение по локализации артериального анастомоза
Table 2. Comparison by localization of arterial anastomosis

Показатель / Parameter	Ксенобиопротез «КемАнгиопротез» / Xenobioprosthesis “KemAngioprosthesis” (n = 50)	Синтетический протез «Venaflo II» / “Venaflo II” synthetic prosthesis (n = 32)	p
Подмышечная артерия / Axillary artery	5 (10%)	0	0,151
Плечевая артерия / Brachial artery	41 (82%)	32 (100%)	0,005
Локтевая артерия / Ulnar artery	4 (8%)	0	0,152

К конечным точкам исследования были отнесены:

Антигенность трансплантата – паталогическая реакция организма на имплантацию чужеродного материала протеза. Такое осложнение оценивалось как клинически: паталогический отек окружающих тканей верхней конечности, кожные высыпания по типу крапивного ожога, отека Квинке, так и лабораторно: эозинофилия превышающая 5%.

Инфекционные осложнения – критериями оценки инфекции трансплантата являлись клинические проявления: выраженное воспаление окружающих тканей области оперативного лечения верхней конечности, гнойное отделяемое из ран, субфебрилитет. Лабораторные критерии: повышение скорости оседания эритроцитов ≥ 80 мм/час, повышение количества лейкоцитов (лейкоцитоз) – более 15 × 10^9/л, увеличение количества нейтрофилов – более 10 × 10^9/л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево – то есть появление незрелых (палочкоядерных) форм нейтрофилов – более 1,5 × 10^9/л.

Синдром обкрадывания (Still-синдром) – снижение кровотока в верхней конечности после формирования сосудистого доступа ввиду избыточного заброса крови в АВГ. Для оценки ишемии верхней конечности использовалась классификация острой ишемии, принятой в Российской Федерации, предложенная в 2002 г. И.И. Затевахиным, М.Ш. Цициашвили, В.Н. Золкиным [5].

Гематома – паталогическое скопление крови в зоне формирования АВГ, осложнение, возникающее в раннем послеоперационном периоде и не связанное с пункцией протеза.

Легочная гипертензия – избыточный дополнительный кровоток по АВГ с увеличением притока крови к правым отделам сердца. Общие симптомы – одышка, повышенная утомляемость, непродуктивный кашель, стенокардия, обмороки, периферические отёки (на ногах) и редко кровохарканье [6].

Аневризматическое расширение – паталогическое расширение протеаза в два раза и более от исходного диаметра. Существуют псевдоаневризмы – в месте частой протезопункции в одно и то же место во время процедур гемодиализа, диффузное расширение протеза – когда расширение протеза происходит по всей длине и не зависит от протезопункции и псевдоаневризма анастомоза – ввиду прорезывания швов анастомоза или инфекции [7].

Тромбоз протеза – осложнение, возникающее в период госпитализации пациента, после создания постоянного сосудистого доступа. Первично оценивалось по отсутствию пульсации на сформированном АВГ и подтвержденное ультразвуковым исследованием во время или после операции.

Кровотечение – осложнение, возникающее в период госпитализации пациента. Под данным осложнением подразумевается наличие напряженной гематомы, активное кровотечение из страховых дренажей и активное промокание повязок кровью при этом консервативные методы, такие как, прикладывание холода или тугое бинтование конечности были неэффективны.

Данные конечные точки исследования согласуются с методологией оценки неблагоприятных событий при данном виде вмешательств согласно литературным данным [8].

Постоянный сосудистый доступ у пациентов, которым планировалось оперативное лечение, был представлен нативной АВФ, перманентным или двухпросветным катетером. Перед предстоящим хирургическим лечением всем пациентом проводилось ультразвуковое исследование. Производилась оценка артериального русла (притока), где исключалось гемодинамически значимое стенотическое поражение подключичной, подмышечной и плечевой артерии. А также исключались патологии венозного русла: тромбоз подключичной, подмышечной, плечевой вен, которые являются путями оттока.

Всем пациентам, которые рассматривались для формирования АВГ уже были ранее установлены временные или перманентные катетеры для прохождения сеансов гемодиализа и у шестнадцати (16%) пациентов в двух группах, которые отобраны для формирования АВГ были ранее установлены перманентные катетеры в подключичную вену. У них отмечались посттромбофлебитические изменения подключичной вены, где эффективный просвет составлял 50% и более. Именно это оценивалось как пороговое значение для претендентов на операцию.

Результаты

Следует отметить, что в 2020 и в 2021 гг. четких критериев отбора пациентов с подходящей веной в условиях отделения сосудистой хирургии первого центра, принявшего участие в исследовании, для двух групп не было. На оперативное лечение отбирались пациенты, обладающие любой поверхностной веной, с которой возможно было сформировать анастомоз протеза и вены. С 2022 г. стала проводиться точная

Таблица 3. Сравнение по локализации венозного анастомоза
Table 3. Comparison by location of venous anastomosis

Локализация / Localization	Ксенобиопротез «КемАнгиопротез» / Xenobioprosthesis “KemAngioprosthesis” (n = 50)	Синтетический протез «Venaflo II» / Synthetic prosthesis “Venaflo II” (n = 32)	p
Поверхностные вены / Superficial veins	35 (70%)	22 (71%)	0,905
Глубокие вены / Deep veins	15 (30%)	10 (29%)	0,905

оценка диаметра вены, пригодной для формирования дистального (венозного) анастомоза. Целевые значения диаметра которых должны быть не менее 4,0 мм. Если вены такого диаметра у пациента не было, формировался анастомоз с глубокими венами верхней конечности с подходящим диаметром. Похожие подходы к отбору пациентов описаны в опубликованных ранее источниках литературы [9], где диаметр вены, пригодной для формирования АВГ, должен быть не менее 4 мм. В другом исследовании [10], посвященном формированию нативной АВФ описано, что мелкий калибр вены является фактором риска функциональной недостаточности созревания сосудистого доступа. Диаметр вены более 1,35 мм, показали более высокие показатели проходимости.

В условиях отделения нефрологии и гемодиализа второго центра, принявшего участие в исследовании, всегда проводилась оценка диаметра вены, пригодной для формирования анастомоза, среднее значение данного показателя составило 3,5 мм. При этом, вмешательств с использованием глубоких вен верхней конечности в условиях этого центра не проводилось. Среди всех отобранных для операции пациентов, дефицита диметра плечевой и подмышечной артерии не было. Диаметр локтевой артерии варьировался в пределах 1,5–2,4 мм, а лучевой 1,3–1,6 мм. Эти сосуды для формирования проксимального (артериального) анастомоза не рассматривались ввиду дефицита диаметра артерии и избытка диаметра протеза. У двух пациентов первой группы (биопротез), которым установили протез с этими сосудами, артериальный конец был сформирован в зоне анастомоза нативной АВФ, где локтевая артерия была исходно расширена.

Частота и структура осложнений госпитального периода представлена в табл. 4. Статистически значимых различий в двух группах пациентов обнаружено не было.

Обсуждение

Антигенность трансплантата: протезы Venoflo II и ксенобиопротез «КемАнгиопротез», имплантируемые пациентам показали высокую биологическую совместимость, за время госпитализации у пациентов не было аллергических реакций. В литературе имеется информация о таком осложнении для синтетических протезов из ePTFE, которое привело к потери постоянного сосудистого доступа, но оно относятся к разряду клинического случая и является редким осложнением [11]. В другом исследовании, посвященному протезу Artegraft из сонной артерии крупного рогатого скота, представляющего собой биологический трансплантат, не было зарегистрировано значимого повышения сенсибилизации организма, после его имплантации [12].

Инфекционные осложнения: за время госпитализации не наблюдалось инфекционных осложнений, что доказывает исходную стерильность трансплантатов и соблюдение условий асептики в операционной. Всем пациентам до и после оперативного лечения проводилась антибиотикотерапия цефалоспориновым рядом широкого спектра действия – цефтриаксон один грамм в течении семи дней. Как правило, наиболее тяжелые инфекционные осложнения наблюдаются в послеоперационном периоде у артериовенозных протезов, и связаны с несоблюдением правил асептики или парапротезных гематом [13]. Инфекции нативной АВФ, синтетического протеза, ксенобиопротеза, перманентного или двух просветного катетера в плечевой или яремной вене на стороне предполагаемого вмешательства априори увеличивают риски инфекционных осложнений, после формирования АВГ [14, 15].

Синдром обкрадывания (Still-синдром): в группе прооперированных пациентов, с использованием ксенобиопротеза «КемАнгиопротез», у двух пациентов (4%) наблюдались клинические признаки не

Таблица 4. Частота и структура осложнений госпитального периода
Table 4. Frequency and structure of hospital-related complications

Осложнение / Complication	Ксенобиопротез «КемАнгиопротез» / Xenobioprosthesis “KemAngioprosthesis” (n = 50)	Синтетический протез «Venaflo II» / Synthetic prosthesis “Venaflo II” (n = 32)	p
Смерть / Death	0	0	–
Still-синдром / Still-syndrome	2 (4%)	2 (6%)	0,641
Тромбоз протеза / Prosthetic thrombosis	2 (4%)	2 (6%)	0,641
Кровотечение / Bleeding	1 (2%)	1 (3%)	1,000
Антигенность трансплантата / Antigenicity of the graft	0%	0%	–
Инфекционные осложнения / Infectious complications	0%	0%	–
Гематомы / Hematomas	3 (8%)	3 (10%)	0,674
Легочная гипертензия / Pulmonary hypertension	0%	0%	–
Аневризматические расширения / Aneurysmal dilation	0%	0%	–
Комбинированная конечная точка / Combined endpoint	7 (14%)	7 (21%)	0,381

угрожающей ишемии конечности первой степени. Пациенты жаловались на парестезии и онемение в оперированной конечности, симптомы регрессировали самостоятельно в течении госпитализации и не требовали хирургического или терапевтического лечения. В группе пациентов, где использовался синтетический протез Venoflo II в двух (6%) случаях так же наблюдалась первая степень ишемии верхней конечности, пациенты отмечали умеренное похолодание и онемение в верней конечности. Симптомы регрессировали самостоятельно в течении госпитализации, консервативная терапия не проводилась. Подобная система оценки ишемии конечности описана в исследовании [16], где существуют следующие степени ишемии оперированной конечности: I – бледная, синюшная или холодная рука без боли, II – боль при физической нагрузке или на гемодиализе, III – боль в покое, IV – язвы, некроз или гангрена. При этом хирургическое лечение было показано пациентам с III и IV степенью ишемии. Процент возникновения такого осложнения в представленном исследовании низкий, его развитие не приводило к трофическим изменениям, регрессировало спонтанно, значимо не ухудшая качество жизни пациентов, и не требовало медикаментозного или хирургического лечения. По данным литературы частота возникновения синдрома обкрадывания составляет от 0,25% до 1,8% при нативной АВФ и от 4% до 9% при протезном АВ-доступе. Синдром артериального обкрадывания является преимущественно клиническим диагнозом, признаки нарушения кровотока встречаются часто, и у большинства пациентов это состояние протекает бессимптомно [17].

Гематомы: такой вид осложнения в группе пациентов ксенобиопротеза «КемАнгиопротез» был получен у трех пациентов (8%). В двух случаях гематома возникла в зоне анастомоза протеза и артерии и не распространялась на всю петлю протеза, расширение межтканных промежутков составляло от 2 до 3,5 см (μ = 2,6 см). Признаков воспаления или нагноения не было, оперативное лечение не было показано, пациентам было назначено эластичное бинтование оперированной конечности. В группе пациентов с синтетическим протезом из ePTFE такое осложнение возникло у трех пациентов (10%). Расширение межтканных промежутков от 2 до 3 см (μ = 2,5 см) соответственно. Проводилось консервативное лечение путем эластичного бинтования конечности. В одном случае ввиду напряжения гематомы и, как следствие, сдавления протеза потребовалась её ревизия и эвакуация. Отдельных исследований частоты возникновения гематом на госпитальном этапе при выполнении подобных хирургических вмешательств в доступной для анализа мировой литературе нам найти не удалось.

Легочная гипертензия: за время госпитализации в двух группах пациентов не было зарегистрировано инструментальных или клинических признаков развития легочной гипертензии. Всем пациентам перед планируемым оперативным лечением проводилась рентгенография органов грудной клетки, эхокардиографическое и электрокардиографическое исследование. Среднее давление в легочной артерии у пациентов варьировалось в пределах от 10 до 24 мм рт. ст. (μ = 15 мм рт. ст.), что является нормальным показателем. Расчет производился по таблице отношения времени ускорения потока в выносящем тракте ПЖ в времени выброса AT/ET на аппарате УЗИ Samsung Medison HS40. При проведении электрокардиографического исследования признаков гипертрофии, перегрузки правого желудочка, дилатации и гипертрофии правого предсердия зарегистрировано не было. Рентгенологических признаков: выбухания ствола и левой ветви легочной артерии (ЛА), расширения корней легких, увеличение правых отделов сердца так же не диагностировано. Контрольных исследований после формирования постоянного сосудистого доступа не проводилось, так как пациенты не отмечали появления одышки, повышенной утомляемости, непродуктивного кашля, стенокардии, обмороков, периферический отеков на ногах, кровохарканья. Таким образом в данном исследовании отсутствие легочной гипертензии у пациентов устанавливалось введу отсутствия инструментальных данных перед формированием ПСД и отсутствием симптомов после. В литературе доступно исследование [18], впервые доказавшее повышенный риск развития легочной гипертензии у пациентов с АВГ и АВФ в сравнении с катетерным диализом ($p < 0,001$). Основным методом диагностики являлась эхокардиография с оценкой давления в легочной артерии и фракцией выброса левого желудочка. Но данных о развитии такого осложнения на госпитальном этапе после создания доступа для хронического диализа, в доступной литературе нам обнаружить не удалось.

Аневризматические расширения: такой вид осложнения является поздним и на госпитальном этапе в двух группах пациентов таких случаев описано не было. В мировой литературе нет данных об истинных аневризматических расширениях протезов из ePTFE. Впервые отчеты об использовании биологических протезов опубликованы еще в 1970-х годах с неоднозначными результатами. Основной проблемой в них являлись диффузные аневризматические расширения, в связи с этим интерес к данным протезам быстро угас. Недавние модификации, предназначенные для получения более прочного кондуита с более эластичными свойствами и снижению риска возникновения аневризмы, привели к возрождению интереса к этому биопротезному трансплантату в клинической практике [19]. Теоретически, такому виду осложнений может подвергаться биологический протез «КемАнгиопротез», но диаметр протеза, при контрольном ультразвуковом исследовании варьировался в исходных значе-

ниях 3,0 мм (± 0,25)/6,5 (± 0,5), что свидетельствует об отсутствии аневризматических осложнений в госпитальном периоде наблюдения.

Тромбоз протеза: в первой группе пациентов с ксенобиопротезом на госпитальном этапе имело место 2 случая (4%) тромбоза протеза при первичной операции. Всем пациентам в экстренном порядке была выполнена тромбэктомия из протеза. В одном случае удалось восстановить кровоток, и пациент успешно выписался из стационара с функционирующим протезом. В другом случае произошел ретромбоз в первые часы после операции, повторных попыток восстановить кровоток в протезе не предпринималось. Следует отметить, что эти два случая, были отмечены в 2020 и 2021 г. соответственно, когда вены, используемые для формирования анастомоза с протезом, были малого диаметра, меньше трех миллиметров. По нашему мнению, именно это послужило причинами тромбоза на госпитальном этапе и послужило основанием для прецизионного контроля данного параметра на этапе отбора пациентов. Во второй группе пациентов на госпитальном этапе было зарегистрировано два случая (6%) тромбоза протеза при первичном вмешательстве. Из них в первом случае причиной являлось сужение венозного конца анастомоза подкожными швами. Пациенту выполнено экстренное оперативное лечение с восстановлением кровотока в протезе. У второго пациента явная причина тромбоза отсутствовала, ему выполнена экстренная тромбэктомия с успешным восстановлением кровотока.

В мировой литературе мало информации, где сравнивались результаты госпитального лечения пациентов, которым сформирован постоянный сосудистый доступ из биологического протеза и протеза из ePTFE. Нам удалось найти лишь одно исследование, в котором были получены идеальные и одновременно сомнительные результаты, где недостаточность созревания протезов из артерий крупного рогатого скота и ePTFE были 0% [20]. В ретроспективном исследовании, где сравнивались госпитальные и отдаленные осложнения нативных АВФ с синтетическими АВГ, процент тромбоза АВГ на госпитальном этапе составил 11% [21].

В этой связи, можно говорить о том, что для того чтобы минимизировать процент тромбоза на госпитальном этапе следует тщательно производить оценку путей оттока в глубокой венозной системе верхней конечности, отбирать пациентов для оперативного лечения с веной достаточного диаметра, более или равной трем миллиметрам.

Кровотечение: в первой группе пациентов (Кемангиопротез) за все время наблюдения был отмечен только один случай (2%) кровотечения, появившийся в первые сутки послеоперационного периода. При лабораторном исследовании выявлено отсутствие коагуляции крови. Пациенту выполнено экстренное оперативное лечение в объеме ревизии анастомозов протеза. Причиной кровотечения являлось диффузное подтекание крови из окружающих тканей, при этом зоны анастомозов протеза были состоятельные и интактные. Гемостаз был достигнут электрокоагуляцией окружающих тканей. В раннем послеоперационном периоде была проведена внутривенно-капельная инфузия свежезамороженной плазмы 430 миллилитров, а также произведена коррекция дозировок антикоагулянтов. Повторного эпизода кровотечения не было.

В целях профилактики тромботических осложнений интраоперационно, пациентам включенным в исследование в двух группах, вводилось 2 500ЕД гепарина натрия. В дальнейшем в период госпитализации пациенты получали низкомолекулярный гепарин: эноксапарин или надропарин 0,4 мл 2 р/д вне диализа и 0,4 мл 1 р/д вечером в дни диализа.

Во второй группе пациентов такое осложнение возникло у одного пациента (3%). Это осложнение возникло в первые сутки после оперативного вмешательства. Пациенту выполнено экстренное оперативное лечение: ревизия анастомозов протеза, где выявлено прорезывание шва анастомоза венозного конца. Выполнено наложение П-образного шва, достигнут гемостаз.

Анализ кровотечений в исследованиях по данным мировой литературы, как правило, не затрагивает госпитальный период после создания постоянного сосудистого доступа. Кровотечение из сосудистого доступа является редким, но опасным для жизни осложнением. Сообщалось, что оно стало причиной смерти 1 654 пациентов на хроническом гемодиализе в Соединенных Штатах Америки за период с 2000 по 2006 г., что составляет около 0,4% всех смертей. Примерно 80% смертей, вызванных кровотечением из сосудистого доступа, происходят за пределами отделения диализа, чаще всего в домашних условиях. Большинство этих событий происходит из-за разрыва АВФ или АВГ ввиду аневризматического расширения стенки, инфекции или венозного стеноза [22].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества сосудистой хирургии (ESVS) 2018 г. [23], у пациентов, находящихся на гемодиализе наблюдается повышенная склонность к кровотечениям даже несмотря на нормальные показатели свертываемости крови и количество тромбоцитов. При раннем послеоперационном кровотечении необходимо экстренное вмешательство для достижения гемостаза и сохранения функции сосудистого доступа. Требуется прямая пальцевая компрессия с последующей хирургической ревизией, если кровотечение не прекращается. Клинически значимые гематомы, оставшиеся после остановки кровотечения, требуют эвакуации для снижения риска инфекции или некроза кожи.

Все случаи кровотечения, после формирования

постоянного сосудистого доступа, были у пациентов, которые принимали антиагрегантную или антикоагулянтную терапию и поступали к в стационар в экстренном порядке. Погрешности в соблюдении протоколов отмены данной терапии и могли предположительно приводить к кровотечениям в раннем послеоперационном периоде. Отмена препаратов ацетилсалициловой кислоты за 5 дней, клопидогреля за 3–7 дней, препаратов ривароксабана за 2–3 дня с переходом на низкомолекулярные гепарины в инъекциях, может существенно снизить вероятность развития данного осложнения при отсутствии технических проблем оперативного лечения.

Ограничение проведенного исследования

Проведенное исследование имеет ограничение, связанное с относительно малым количеством пациентов включенных в исследование. Исследование выполнено в двух центрах. Это связано с тем что в Кемеровской области существует два центра, в которых выполняется формирование артериовенозного графта с использованием протезов. Все эти пациенты включены в исследование. Малое количество пациентов могло повлиять на результаты исследования.

Заключение

На основании проведенного сравнительного анализа с сопоставлением госпитальных результатов применения Ксенобиопротеза «КемАнгиопротез» и синтетического протеза из ePTFE (Venaflo II), можно сделать заключение о сопоставимой частоте и структуре основных неблагоприятных событий. Оба вида протеза при формировании постоянного сосудистого доступа для выполнения хронического гемодиализа демонстрируют удовлетворительные результаты, сопоставимые с данными литературы. Это позволяет сделать заключение о том, что в клинической практике при обеспечении сосудистого доступа для длительной почечно-заместительной терапии Ксенобиопротез «КемАнгиопротез» может являться альтернативой синтетическому протезу из ePTFE. Однако для получения убедительной доказательной базы требуется изучение средне-отдаленных и отдаленных результатов применения различных видов протезов.

Конфликт интересов

А.А. Садовский заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Р.В. Султанов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Лотц заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Садовский Александр Андреевич, врач отделения сосудистой хирургии государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0007-1566-0078

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

Султанов Роман Владимирович, кандидат медицинских наук заведующий отделением сосудистой хирургии государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2888-1797

Лотц Виктор Иванович, кандидат медицинских наук главный врач центра диализа общества с ограниченной ответственностью «НефроМед», Кемерово, Российская Федерация

Криковцов Александр Сергеевич, научный сотрудник лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Author Information Form

Sadovsky Alexander A., Vascular Doctor at the Department of Vascular Surgery, State Autonomous Healthcare Institution “Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-1566-0078

Tarasov Roman S., PhD, MD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Image-guided Endovascular and Reconstructive Surgery of the Heart and Blood Vessels, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

Sultanov Roman V., PhD, Head of the Vascular Surgery Department, State Autonomous Healthcare Institution “Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2888-1797

Lotz Viktor I., PhD, Chief Physician of the Dialysis Center of the NefroMed Limited Liability Company, Kemerovo, Russian Federation

Krikovtsov Alexander S., Researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmias and Electrocardiostimulation, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ota K, Ara R, Takahashi K, Toma H, Agishi T. Clinical experience with circumferentially reinforced expanded polytetrafluoroenthylene (E-PTFE) graft as a vascular access for haemodialysis. Proc Eur Dial Transplant Assoc. 1977;14:222-8.
2. Hedin U. Long-term results of PTFE grafts. J Vasc Access. 2015;16 Suppl 9:S87-92. doi: 10.5301/jva.5000350.
3. Marcus P, Echeverria A, Cheung M, Kfoury E, Shim K, Lin PH. Early Cannulation of Bovine Carotid Artery Graft Reduces Tunneled Dialysis Catheter-Related Complications: A Comparison of Bovine Carotid Artery Graft Versus Expanded Polytetrafluoroethylene Grafts in Hemodialysis Access. Vasc Endovascular Surg. 2019 Feb;53(2):104-111. doi: 10.1177/1538574418813595.
4. Гуревич М. И., Бернштен С. А. Основы гемодинамики. 1979. S232.
5. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации: Заболевания артерий нижних конечностей. 2019. S17.
6. Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2012 Oct;27(10):3908-14. doi: 10.1093/ndt/gfr661.
7. Padberg FT Jr, Calligaro KD, Sidawy AN. Complications of arteriovenous hemodialysis access: recognition and management. J Vasc Surg. 2008 Nov;48(5 Suppl):55S-80S. doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.067.
8. Zhao T, Wang W, Lui KHW, Liu H, Li P, Xu Y, Wen D, Zhang Y. Retrospective evaluation of three types of expanded polytetrafluoroethylene grafts for upper limb vascular access. Ren Fail. 2024 Dec;46(2):2371056. doi: 10.1080/0886022X.2024.2371056
9. Lew SQ, Nguyen BN, Ing TS. Hemodialysis vascular access construction in the upper extremity: a review. J Vasc Access. 2015 Mar-Apr;16(2):87-92. doi: 10.5301/jva.5000299
10. Feng R, Wang S, Chang G, Zhang WW, Liu Q, Wang X, Chen W, Wang S. The feasibility of small-caliber veins for autogenous arteriovenous fistula creation: A single-center retrospective study. Front Cardiovasc Med. 2023 Jan 26;10:1070084. doi: 10.3389/fcvm.2023.1070084.
11. Iqbal R, Bhandare D, St Louis M, Ruchi R. Think before you leap: cutaneous hypersensitivity to polytetrafluoroethylene arteriovenous graft masquerading as infection. BMJ Case Rep. 2019 Sep 6;12(9):e230401. doi: 10.1136/bcr-2019-230401
12. Dyer-Kindy LM, Heelan Gladden AA, Gralla J, McCormick ND, Jenks C, Cooper J, Kennealey PT. Relationship between bovine carotid artery grafts for hemodialysis access and human leukocyte antigen sensitization. Hemodial Int. 2020 Jan;24(1):36-42. doi: 10.1111/hdi.12784
13. К.М.Гринёв, С.А.Карпов , С.В.Алфёров НЕТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСТОЯННОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА ПРИ ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ И СПОСОБЫ ИХ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ. 2017. стр.342.
14. Bachleda P, Utíkal P, Kalinová L, Zadrazil J, Buriánková E, Kolár M. Infekce av spojky k hemodialźe zalozené ePTFE interponátem. Lécba na základe zkusenostı́ nebo podle nálezů moderních vyetrovacích metod? [The infection of the arteriovenous hemodialysis access created with ePTFE prosthesis. Treatment based on experience or on modern examinations findings?]. Rozhl Chir. 2010 Jan;89(1):80-4. Czech.
15. Kingsmore DB, Stevenson KS, Jackson A, Desai SS, Thompson P, Karydis N, Franchin M, White B, Tozzi M, Isaak A. Arteriovenous Access Graft Infection: Standards of Reporting and Implications for Comparative Data Analysis. Ann Vasc Surg. 2020 Feb;63:391-398. doi: 10.1016/j.avsg.2019.08.081. Epub 2019 Oct 15.
16. Dakour Aridi H, Arhuidese I, Scudder M, Reifsnyder T, Malas MB. A prospective randomized study of bovine carotid artery biologic graft and expanded polytetrafluoroethylene for permanent hemodialysis access. J Vasc Surg. 2018 May;67(5):1606-1612.e4. doi: 10.1016/j.jvs.2017.12.058
17. Padberg FT Jr, Calligaro KD, Sidawy AN. Complications of arteriovenous hemodialysis access: recognition and management. J Vasc Surg. 2008 Nov;48(5 Suppl):55S-80S. doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.067
18. Warner ED, Corsi DR, Jimenez D, Bierowski M, Brailovsky Y, Oliveros E, Alvarez RJ, Kumar V, Bhardwaj A, Rajapreyar IN. Determinants of pulmonary hypertension in patients with end-stage kidney disease and arteriovenous access. Curr Probl Cardiol. 2024 Apr;49(4):102406. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102406
19. Marcus P, Echeverria A, Cheung M, Kfoury E, Shim K, Lin PH. Early Cannulation of Bovine Carotid Artery Graft Reduces Tunneled Dialysis Catheter-Related Complications: A Comparison of Bovine Carotid Artery Graft Versus Expanded Polytetrafluoroethylene Grafts in Hemodialysis Access. Vasc Endovascular Surg. 2019 Feb;53(2):104-111. doi: 10.1177/1538574418813595
20. Buggs J, Tanious A, Camba V, Albertson C, Rogers E, Lahiff D, Rashid T, Leone J, Pearson H, Huang J, Kumar A, Bowers V. Effective arteriovenous fistula alternative for hemodialysis access. Am J Surg. 2018 Dec;216(6):1144-1147. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.08.004
21. Thwaites SE, Holt SG, Yii MK. Inferiority of arteriovenous grafts, in comparison to autogenous fistulas, is underestimated by standard survival measures alone. ANZ J Surg. 2021 Jan;91(1-2):162-167. doi: 10.1111/ans.16472
22. Greenberg KI, Choi MJ. Hemodialysis Emergencies: Core Curriculum 2021. Am J Kidney Dis. 2021.77(5):796-809. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.11.024
23. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, de Donato G, Gallieni M, Gibbons CP, Haage P, Hamilton G, Hedin U, Kamper L, Lazarides MK, Lindsey B, Mestres G, Pegoraro M, Roy J, Setacci C, Shemesh D, Tordoir JHM, van Loon M, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, de Borst GJ, Chakfe N, Debus S, Hinchliffe

R, Kakkos S, Koncar I, Lindholt J, Naylor R, Vega de Ceniga M, Vermassen F, Verzini F, Esvs Guidelines Reviewers, Mohaupt M, Ricco JB, Roca-Tey R. Editor's Choice - Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018 Jun;55(6):757-818. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.001

REFERENCES

1. Ota K, Ara R, Takahashi K, Toma H, Agishi T. Clinical experience with circumferentially reinforced expanded polytetrafluoroenthylene (E-PTFE) graft as a vascular access for haemodialysis. Proc Eur Dial Transplant Assoc. 1977;14:222-8.

2. Hedin U. Long-term results of PTFE grafts. J Vasc Access. 2015;16 Suppl 9:S87-92. doi: 10.5301/jva.5000350.

3. Marcus P, Echeverria A, Cheung M, Kfoury E, Shim K, Lin PH. Early Cannulation of Bovine Carotid Artery Graft Reduces Tunneled Dialysis Catheter-Related Complications: A Comparison of Bovine Carotid Artery Graft Versus Expanded Polytetrafluoroethylene Grafts in Hemodialysis Access. Vasc Endovascular Surg. 2019 Feb;53(2):104-111. doi: 10.1177/1538574418813595.

4. Гуревич М. И., Бернштен С. А. Основы гемодинамики. 1979. S232. [In Russ]

5. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации: Заболевания артерий нижних конечностей. 2019. S17. [In Russ].

6. Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2012 Oct;27(10):3908-14. doi: 10.1093/ndt/gfr661.

7. Padberg FT Jr, Calligaro KD, Sidawy AN. Complications of arteriovenous hemodialysis access: recognition and management. J Vasc Surg. 2008 Nov;48(5 Suppl):55S-80S. doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.067.

8. Zhao T, Wang W, Lui KHW, Liu H, Li P, Xu Y, Wen D, Zhang Y. Retrospective evaluation of three types of expanded polytetrafluoroethylene grafts for upper limb vascular access. Ren Fail. 2024 Dec;46(2):2371056. doi: 10.1080/0886022X.2024.2371056

9. Lew SQ, Nguyen BN, Ing TS. Hemodialysis vascular access construction in the upper extremity: a review. J Vasc Access. 2015 Mar-Apr;16(2):87-92. doi: 10.5301/jva.5000299

10. Feng R, Wang S, Chang G, Zhang WW, Liu Q, Wang X, Chen W, Wang S. The feasibility of small-caliber veins for autogenous arteriovenous fistula creation: A single-center retrospective study. Front Cardiovasc Med. 2023 Jan 26;10:1070084. doi: 10.3389/fcvm.2023.1070084.

11. Iqbal R, Bhandare D, St Louis M, Ruchi R. Think before you leap: cutaneous hypersensitivity to polytetrafluoroethylene arteriovenous graft masquerading as infection. BMJ Case Rep. 2019 Sep 6;12(9):e230401. doi: 10.1136/bcr-2019-230401

12. Dyer-Kindy LM, Heelan Gladden AA, Gralla J, McCormick ND, Jenks C, Cooper J, Kennealey PT. Relationship between bovine carotid artery grafts for hemodialysis access and human leukocyte antigen sensitization. Hemodial Int. 2020 Jan;24(1):36-42. doi: 10.1111/hdi.12784

13. K.M.Grinev, S.A.Karpov, S.V.Alferov NON-THROMBOTIC COMPLICATIONS OF PERMANENT VASCULAR ACCESS IN DIALYSIS CASES AND TECHNIQUES FOR THEIR SURGICAL CORRECTION.2017. S342. (In Russ)

14. Bachleda P, Utíkal P, Kalinová L, Zadrazil J, Buriánková E, Kolár M. Infekce av spojky k hemodialźe zalozené ePTFE interponátem. Lécba na základe zkusenostı́ nebo podle nálezů moderních vyetrovacích metod? [The infection of the arteriovenous hemodialysis access created with ePTFE prosthesis. Treatment based on experience or on modern examinations findings?]. Rozhl Chir. 2010 Jan;89(1):80-4. Czech.

15. Kingsmore DB, Stevenson KS, Jackson A, Desai SS, Thompson P, Karydis N, Franchin M, White B, Tozzi M, Isaak A. Arteriovenous Access Graft Infection: Standards of Reporting and Implications for Comparative Data Analysis. Ann Vasc Surg. 2020 Feb;63:391-398. doi: 10.1016/j.avsg.2019.08.081. Epub 2019 Oct 15.

16. Dakour Aridi H, Arhuidese I, Scudder M, Reifsnyder T, Malas MB. A prospective randomized study of bovine carotid artery biologic graft and expanded polytetrafluoroethylene for permanent hemodialysis access. J Vasc Surg. 2018 May;67(5):1606-1612.e4. doi: 10.1016/j.jvs.2017.12.058

17. Padberg FT Jr, Calligaro KD, Sidawy AN. Complications of arteriovenous hemodialysis access: recognition and management. J Vasc Surg. 2008 Nov;48(5 Suppl):55S-80S. doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.067

18. Warner ED, Corsi DR, Jimenez D, Bierowski M, Brailovsky Y, Oliveros E, Alvarez RJ, Kumar V, Bhardwaj A, Rajapreyar IN. Determinants of pulmonary hypertension in patients with end-stage kidney disease and arteriovenous access. Curr Probl Cardiol. 2024 Apr;49(4):102406. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102406

19. Marcus P, Echeverria A, Cheung M, Kfoury E, Shim K, Lin PH. Early Cannulation of Bovine Carotid Artery Graft Reduces Tunneled Dialysis Catheter-Related Complications: A Comparison of Bovine Carotid Artery Graft Versus Expanded Polytetrafluoroethylene Grafts in Hemodialysis Access. Vasc Endovascular Surg. 2019 Feb;53(2):104-111. doi: 10.1177/1538574418813595

20. Buggs J, Tanious A, Camba V, Albertson C, Rogers E, Lahiff D, Rashid T, Leone J, Pearson H, Huang J, Kumar A, Bowers V. Effective arteriovenous fistula alternative for hemodialysis access. Am J Surg. 2018 Dec;216(6):1144-1147. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.08.004

21. Thwaites SE, Holt SG, Yii MK. Inferiority of arteriovenous grafts, in comparison to autogenous fistulas, is underestimated by standard survival measures alone. ANZ J Surg. 2021 Jan;91(1-2):162-167. doi: 10.1111/ans.16472

22. Greenberg KI, Choi MJ. Hemodialysis Emergencies: Core Curriculum 2021. Am J Kidney Dis. 2021.77(5):796-809. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.11.024

23. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, de Donato G, Gallieni M, Gibbons CP, Haage P, Hamilton G, Hedin U, Kamper L, Lazarides MK, Lindsey B, Mestres G, Pegoraro M, Roy J, Setacci C, Shemesh D, Tordoir JHM, van Loon M, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, de Borst GJ, Chakfe N, Debus S, Hinchliffe R, Kakkos S, Koncar I, Lindholt J, Naylor R, Vega de Ceniga M, Vermassen F, Verzini F, Esvs Guidelines Reviewers, Mohaupt M, Ricco JB, Roca-Tey R. Editor's Choice - Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018 Jun;55(6):757-818. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.001

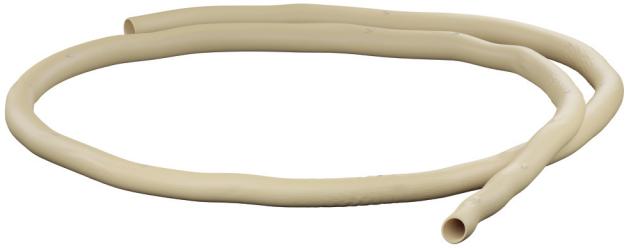
Для цитирования: *Садовский А.А., Тарасов Р.С., Султанов Р.В., Лотц В.И., Криковцов А.С. Анализ госпитальных осложнений использования ксенобиопротеза «КемАнгиопротез» в сравнении с синтетическими протезами для формирования постоянного сосудистого доступа у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 78-88. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-78-88*

To cite: *Sadovsky A.A., Tarasov R.S., Sultanov R.V., Lotc V.I.. Krikovtsov A.S. Analysis of hospital complications of using xenobioprosthesis "KemAngioprosthesis" in comparison with synthetic prostheses for the formation of permanent vascular access in patients undergoing chronic hemodialysis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 78-88. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-78-88*

NeoCor®

Ксенотрансплантат сосудистый KemAngioprotez

Предназначен для использования в реконструктивных операциях на коронарных и перифирических артериях для постоянного замещения или шунтирования сегментов сосудистого русла, а также для обеспечения длительно функционирующего сосудистого доступа при проведении периодически повторяющихся терапевтических процедур, таких как: гемодиализ, гемосорбция, плазмоферез или подключение других экстракорпоральных устройств



- Изготавливается из сегментов внутренней грудной артерии крупного рогатого скота, обработанной эпоксисоединением
- Устойчив к инфицированию в раннем послеоперационном периоде
- Обладает высокой биологической совместимостью
- Прочность и упругость не отличаются от нативных артерий благодаря использованию диэпоксидной обработки
- Эластичный в продольном и поперечном направлениях, обладает достаточной каркасностью, сглаженной внутренней поверхностью, отлично моделируется и легко прошивается
- При функциональной нагрузке сгибается равномерно, «без изломов» и гемодинамических градиентов
- Гибкий, диаметр протеза соответствует диаметру артерии в области проксимального и дистального анастомозов, что позволяет технически просто формировать герметичный анастамоз между собственной артерией и имплантом
- Краткое время предоперационной отмывки (2 х 2 минуты)

Заплата ксеноперикардиальная для сосудистой хирургии KemPeriplas-Neo

Предназначена для реконструкции и восстановления периферических сосудов, включая каротидную эндартерэктомию

- Изготавливается из перикарда крупного рогатого скота, обработанного эпоксисоединением
- Обладает высокой биологической совместимостью
- Эпоксиобработанный ксеноперикард отличается прочностью, пластичностью и высокой антикальциевой устойчивостью
- Имеет равномерную толщину по всей площади выкраивания
- Простота наложения швов с надежной фиксацией нити
- Обладает достаточной плотностью, хорошо расправляется по краям артериотомической раны, не деформируется и не "гофрируется" по линии анастомозирования
- Демонстрирует значительное снижение интраоперационного кровотечения по линии швов по сравнению с дакроном

Типоразмеры медицинских изделий приведены на официальном сайте компании

neocor.ru

АО «НеоКор»

Россия, Кемеровская область - Кузбасс, г. Кемерово

+7 (923) 526 8616
sales@neocor.ru

УДК 616-005
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-90-98

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КСЕНОБИОПРОТЕЗА «КЕМАНГИОПРОТЕЗ» В СРАВНЕНИИ С СИНТЕТИЧЕСКИМ ПРОТЕЗОМ ИЗ EPTFE VENAFLO II У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

А.А. Садовский[1], Р.С. Тарасов[2], Р.В. Султанов[1]

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

Основные положения

• Впервые описаны отдаленные результаты применения ксенобиопротеза «КемАнгиопротез» в качестве постоянного сосудистого доступа у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, в сравнении с синтетическими протезами из ePTFE Venaflo II.

Цель	Изучить, является ли ксенобиопротез «КемАнгиопротез» эффективной альтернативой графтам из синтетического материала ePTFE Venaflo II у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе.
Материалы и методы	В исследование включены 44 пациента, которым был установлен ксенобиопротез «КемАнгиопротез», и 26 пациентов с синтетическим протезом Venaflo II. Период наблюдения ≥ 12 месяцев с момента создания постоянного сосудистого доступа. К конечным точкам исследования отнесены проходимость протеза, которая оценена через 3, 6 и 12 мес., а также такие неблагоприятные события, как смерть пациента от любой причины, инфекционные осложнения, кровотечение из протеза, аневризма и тромбоз протеза.
Результаты	На основании проведенного сравнительного анализа с сопоставлением отдаленных результатов статистически значимых различий в неблагоприятных событиях в период наблюдения 12 мес. не обнаружено. Показатели первичной и вторичной проходимости через 12 мес. в группе «КемАнгиопротез» были выше в 1,375 и 1,789 раза выше соответственно. Протезы из ePTFE Venaflo II были в 2,593 раза чаще подвержены инфекционным осложнениям. В проведенном исследовании синтетические протезы, в сравнении с ксенобиопротезами, были лишены такого осложнения, как аневризматическое расширение.
Заключение	При обеспечении сосудистого доступа для длительной заместительной почечной терапии «КемАнгиопротез» представляет собой эффективную альтернативу синтетическому протезу из ePTFE Venaflo II. К недостаткам ксенобиопротеза относятся аневризматические расширения, к преимуществам – низкий риск инфекционных осложнений.

Ключевые слова	Ксенобиопротез • КемАнгиопротез • Venaflo II • Гемодиализ • Сосудистый доступ

Поступила в редакцию: *23.01.2025;* ***поступила после доработки:*** *20.02.2025;* ***принята к печати:*** *03.03.2025*

Для корреспонденции: *Александр Андреевич Садовский, aleksanches655655@mail.ru; адрес: Октябрьский просп., 22, Кемерово, Российская Федерация, 650066*
Corresponding author: *Alexander A. Sadovsky, aleksanches655655@mail.ru; address: 22, Oktyabrsky Ave., Kemerovo, Russian Federation, 650066*

LONG-TERM RESULTS OF USING THE KEMANGIOPROTEZ VASCULAR XENOGRAFT IN COMPARISON WITH THE VENAFLO II EPTFE VASCULAR GRAFT IN PATIENTS UNDERGOING CHRONIC HEMODIALYSIS

A.A. Sadovsky[1], R.S. Tarasov[2], R.V. Sultanov[1]

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

Highlights

• For the first time, the long-term outcome of using the KemAngioprotez vascular xenograft as a permanent vascular access in patients undergoing chronic hemodialysis will be described and comparative assessed with synthetic Venaflo II ePTFE vascular graft.

Aim	To study whether the KemAngioprotez vascular xenograft is an effective alternative to Venaflo II ePTFE vascular graft in patients undergoing chronic hemodialysis.
Methods	The study included 44 patients with KemAngioprotez vascular xenograft and 26 patients with Venaflo II ePTFE vascular graft. The follow-up period was ≥ 12 months from the moment of the creation of permanent hemodialysis vascular access. The endpoints of the study included the patency of the prosthesis, which was assessed over a period of 3.6 and 12 months, respectively, as well as adverse events: death from any cause, infectious complications, bleeding from the prosthesis, aneurysm and thrombosis of the prosthesis.
Results	Based on a comparative analysis and a comparison of long-term results, there were no statistically significant differences in adverse events during the 12-month follow-up period. The indicators of the primary and secondary endpoint after 12 months in the KemAngioprotez group were 1.375 and 1.789 times higher, respectively, compared with the Venaflo II group. Venaflo II ePTFE grafts are 2,593 times more susceptible to infectious complications. Synthetic grafts, in this study, are devoid of such a complication as aneurysmal dilation, in comparison with the KemAngioprotez vascular xenograft.
Conclusion	In clinical practice, when providing vascular access for long-term renal replacement therapy, the KemAngioprotez vascular xenograft is an effective alternative to the Venaflo II ePTFE vascular graft. The disadvantages of vascular xenografts are aneurysmal dilatations, the advantages are a low risk of infectious complications.

Keywords Vascular xenograft • KemAngioprotez • Venaflo II • Hemodialysis • Vascular access

Received: *23.01.2025;* ***received in revised form:*** *20.02.2025;* ***accepted:*** *03.03.2025*

Список сокращений

АВГ – артериовенозный графт
ДИ – доверительный интервал
ОШ – отношение шансов
ПСД – постоянный сосудистый доступ
ePTFE – политетрафторэтилен

Введение

Многочисленные исследования подтвердили преимущества в аспекте проходимости и снижении частоты инфицирования нативной артериовенозной фистулы по сравнению с протезными артериовенозными трансплантатами [1]. Когда отсутствует техническая возможность формирования нативной артериовенозной фистулы ввиду исчерпанности резервов собственных тканей или исходного отсутствия последних, прибегают к использованию различных протезов для формирования постоянного сосудистого доступа (ПСД) у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. В современной медицине применяют биологические графты, аллографты или синтетические графты.

Время от оперативного лечения до начала первого сеанса гемодиализа через протез, сроки функционирования, осложнения при исполь-

зовании ПСД являются основными критериями оценки эффективности материала протеза [1]. Биологический протез «КемАнгиопротез» (ЗАО «НеоКор», Россия), представляющий собой часть внутренней грудной артерии крупного рогатого скота, обработанный эпоксисоединением, впервые стал использоваться для формирования ПСД у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности в отделении сосудистой хирургии ГАУЗ КОКБ с 2019 г.

Для того чтобы выяснить, является ли данный представитель биологических графтов эффективной альтернативой синтетическому протезу из политетрафторэтилена (ePTFE) (Venaflo II, Becton Dickinson, США) у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, проведено ретроспективное двуцентровое исследование с оценкой отдаленных результатов.

Материалы и методы

В исследование включены 44 пациента, которым был имплантирован ксенобиопротез «КемАнгиопротез», и 26 пациентов с синтетическим протезом Venaflo II. Период наблюдения составил ≥ 12 мес. с момента создания ПСД. Отдаленные результаты не удалось оценить у 4 (9%) пациентов группы «КемАнгиопротез» и 2 (7%) пациентов группы Venaflo II. Охват выборки пациентов по оценке отдаленных исходов составил 91 и 93% в группах ксенобиопротезирования и имплантации синтетического графта соответственно (табл. 1).

Критерии включения: установка протеза с целью обеспечения ПСД давностью 12 мес. и более у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе.

Критерии исключения: время от создания постоянного сосудистого доступа, при отсутствии неблагоприятных событий, менее 12 мес.

Конечные точки исследования:

К конечным точкам исследования отнесена проходимость протеза, которая оценивалась в период 3, 6 и 12 мес.:

• первичная конечная точка – временной промежуток (месяцы) от создания постоянного сосудистого доступа до первого неблагоприятного события;

• вторичная конечная точка – временной промежуток (месяцы) от создания постоянного сосудистого доступа и времени после одного или нескольких методов оперативного лечения, направленного на разрешение возникших осложнений, при условии что пациент продолжает пользоваться протезом или возникшее повторное осложнение привело к потере сосудистого доступа.

К неблагоприятным событиям отнесены:

1. Смерть пациента от любой причины.

2. Инфекционные осложнения в период наблюдения:

– локальные – инфекционный процесс возникал локально и не распространялся по петле протеза, сопровождаясь гнойным или серозным отделяемым, местной гиперемией окружающих тканей;

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

Показатель / Parameter	Ксенобиопротез «КемАнгиопротез» / KemAngioprotez vascular xenograft, n = 44	Синтетический протез Venaflo II / Venaflo II ePTFE vascular graft, n = 26	p
Возраст, лет / Age, years (58 ± 12), n	59	60	0,985
Пол (мужчины, женщины) / Gender (men, women), n (%)	23 (52) 21 (48)	7 (27) 19 (73)	**0,038**
Средний срок гемодиализа, лет / Average duration of hemodialysis, years, n	8	11	0,115
ИБС в анамнезе / History of CAD, n (%)	6 (13)	4 (23)	0,444
ХОБЛ в анамнезе / History of COPD, n (%)	1 (2)	1 (3)	1,000
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	7 (16)	3 (17)	1,000
Реваскуляризация миокарда в анамнезе / History of myocardial revascularization, n (%)	1 (2)	2 (10)	0,191
ПИКС в анамнезе / A history of PICS, n (%)	1 (2)	3 (11)	0,151
Резидуальный период ОНМК в анамнезе / The residual period of stroke in the anamnesis, n (%)	1 (2)	1 (3)	1,000
Ранее сформированные нативные АВФ / Previously generated native AVFs, n (%)	41 (93)	24 (88)	0,667
Артериальная гипертония в анамнезе / A history of arterial hypertension, n (%)	34 (77)	20 (74)	0,759

Примечание: *АВФ – артериовенозная фистула; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.*
Note: *AVF – arteriovenous fistula; CAD – coronary artery disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; PICS – postinfarction cardiosclerosis.*

– распространенная инфекция – инфекция расходится по петле протеза и затрагивает до половины петли протеза, сопровождаясь гнойным или серозным отделяемым, местной гиперемией и отеком окружающих тканей;

– диффузная инфекция – инфекционный протез распространяется по всей длине протеза и сопровождается, как правило, гиперемией и отеком окружающих тканей.

3. Кровотечение из протеза, возникшее в период наблюдения.

4. Аневризма протеза – за аневризматическое расширение принималось расширение более 13 мм, так как исходный максимальный размер протеза 6,5 мм (± 0,5), поделенное на две группы:

– локальная аневризма – аневризматическое расширение возникало в одном или нескольких местах и не распространялось по петле протеза; как правило, его причиной являлись неоднократные пункции протеза в одно и то же место;

– диффузная аневризма – аневризматическое расширение распространялось по всей петле протеза. Причиной данных изменений, по нашим наблюдениям, являлся подпор в путях оттока ввиду стеноза центральных или поверхностных вен или стеноза венозного конца анастомоза протеза с последующим повышением внутрипротезного давления.

5. Тромбоз протеза – полная окклюзия внутреннего просвета протеза тромботическими массами, которая привела к невозможности проведения процедур гемодиализа через него.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 4.6.1 (ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнено с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использован показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнен с поправкой Холдейна – Энскомб. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 2. Анализ первичной конечной точки в зависимости от материала установленного протеза
Table 2. Analysis of the primary endpoint depending on the material of the installed prosthesis

Первичная конечная точка / Primary endpoint	3 месяца / months	p	6 месяцев / months	p	12 месяцев / months	p
Venaflo II, %	73	1,000	50	0,740	11	0,745
«КемАнгиопротез» / “KemAngioprotez”, %	74		48		17	

Таблица 3. Анализ вторичной конечной точки в зависимости от материала установленного протеза
Table 3. Analysis of the secondary endpoint depending on the material of the installed prosthesis

Вторичная конечная точка / Secondary endpoint	3 месяца / months	p	6 месяцев / months	p	12 месяцев / months	p
Venaflo II, %	75	1,000	62	0,930	29	0,306
«КемАнгиопротез» / “KemAngioprotez”, %	80		65		35	

Результаты

Первичная и вторичная конечные точки. При анализе первичной проходимости двух групп протезов статистически значимых различий не обнаружено: через 3 мес. – ОШ 0,921, 95% ДИ 0,296–2,866, через 6 мес. – ОШ 0,842, 95% ДИ 0,305–2,327, через 12 мес. – 95% ДИ 0,357–5,301 (табл. 2).

При анализе вторичной проходимости двух групп протезов статистически значимых различий также не установлено: через 3 мес. – 95% ДИ 0,308–3,527, через 6 мес. – 95% ДИ 0,353–3,120, через 12 мес. – 95% ДИ 0,585–5,477 (табл. 3).

Смерть от любой причины. Риск смерти пациента в группе «КемАнгиопротеза» был в 1,73 раза ниже по сравнению с группой Venaflo II, различия не были статистически значимыми (ОШ 0,568, 95% ДИ 0,128–2,508) (табл. 4).

Инфекционные осложнения. Проанализированы инфекционные осложнения в зависимости от материала установленного протеза в период наблюдения 12 мес. (табл. 5).

Таблица 4. Анализ смерти пациента в зависимости от материала установленного протеза
Table 4. Analysis of the patient's death depending on the material of the graft during the follow-up period

Материал протеза / Graft material	Смерть в период наблюдения / Death during the follow-up period, n (%)		p
	Нет / No	Да / Yes	
Venaflo II	22 (85)	4 (15)	0,470
«КемАнгиопротез» / “KemAngioprotez”	40 (91)	4 (9)	

Таблица 5. Анализ инфекционных осложнений в зависимости от материала установленного протеза
Table 5. Analysis of infectious complications depending on the material of the graft

Материал протеза / Graft material	Инфекционные осложнения / Infectious complications, n (%)		p
	Нет / No	Есть / Yes	
Venaflo II	18 (69,2)	8 (30,8)	0,133
«КемАнгиопротез» / “KemAngioprotez”	38 (86,4)	6 (13,6)	

При сравнении инфекционных осложнений в зависимости от материала протеза нам не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,133). Риск таких осложнений в группе «КемАнгиопротеза» был в 2,59 раза ниже по сравнению с группой Venaflo II, однако различия не были статистически значимыми (ОШ 0,364, 95% ДИ 0,109–1,218).

Кровотечение. При сопоставлении кровотечения в зависимости от материала установленного протеза не удалось установить статистически значимых различий в период наблюдения 12 мес. (95% ДИ 0,111–15,106) (табл. 6).

Аневризма протеза. При сравнении аневризматических расширений в зависимости от материала установленного протеза не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,291). Шансы развития аневризматического расширения в группе «КемАнгиопротеза» были в 6,18 раза выше по сравнению с группой Venaflo II, однако различия не были статистически значимыми (95% ДИ 0,316–118,122) (табл. 7).

Тромбоз протеза. При анализе зависимости частоты развития тромбоза от материала протеза не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,868). Шансы тромбоза протеза в группе «КемАнгиопротеза» были в 1,083 раза выше по сравнению с группой Venaflo II, однако различия не были статистически значимыми (95% ДИ 0,401–2,764) (табл. 8).

Обсуждение

Первичная и вторичная конечные точки

Значимые отличия в двух группах были отмечены при анализе первичной и вторичной проходимости через 12 мес. Шансы первичной проходимости протеза в группе «КемАнгиопротеза» были в 1,37 раза выше по сравнению с группой Venaflo II, шансы вторичной проходим – в 1,79 раза. Похожая система оценки проходимости протеза была описана в исследовании, включавшем сравнение показателей первичной и вторичной проходимости биологического протеза бычьей сонной артерии и синтетического протеза из ePTFE [2]. Через год показатель первичной проходимости составил 30 против 43%, вторичной – 67 против 48% соответственно. В другом ретроспективном исследовании за аналогичный период первичная проходимость составила 50% в группе трансплантатов из бычьей сонной артерии и 18% в группе ePTFE (p = 0,001), первичная вспомогательная проходимость – 66 и 37% (p = 0,003), вторичная проходимость – 81 и 36% (p = 0,07) соответственно [3].

Таблица 6. Анализ возникшего кровотечения в зависимости от установленного протеза
Table 6. Analysis of the bleeding that has occurred, depending on the graft

Материал протеза / Graft material	Кровотечение / Bleeding, n (%)		p
	Нет / No	Да / Yes	
Venaflo II	25 (97)	1 (3)	1,000
«КемАнгиопротез» / “KemAngioprosthesis”	42 (96)	2 (4)	

Таблица 7. Анализ аневризмы протеза в зависимости от используемого материала
Table 7. Analysis of the aneurysm of the grafts, depending on the material

Материал протеза / Graft material	Аневризмы / Aneurysms, n (%)		p
	Нет / No	Есть / Yes	
Venaflo II	26 (100)	0 (0)	0,291
«КемАнгиопротез» / “KemAngioprosthesis”	40 (91)	4 (9)	

Смерть от любой причины

Одной из причин потери сосудистого доступа была смерть от любой причины (8 случаев): острый инфаркт миокарда – 3 (37,5%) случая, сепсис – 3 (37,5%) случая, острая недостаточность мозгового кровообращения – 2 (25%) случая, что согласуется с данными других исследований. Среди основных причин смерти пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, в одной из работ описаны сердечно-сосудистые заболевания (36,1%), инфекционные заболевания (25,8%) и злокачественные новообразования (13,5%). В другом исследовании наибольшая частота смертности пациентов отмечено от сердечно-сосудистых патологий, инфекции и респираторных заболеваний [4, 5]. На данный момент в мировой литературе отсутствуют данные о связи материала протеза ПСД с частотой смерти больных. В одном из метаанализов было оценено влияние различных характеристик на риск смерти таких пациентов. Авторы пришли к выводу, что на смертность влияют многочисленные факторы, основные из которых включают увеличение возраста на год, пол (женщины), сахарный диабет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, повышение липопротеина низкой плотности, продолжительность гемодиализа. Тогда как индекс массы тела, гемоглобин, лейкоциты, С-реактивный белок, паратиреоидный гормон, железо, аполипопротеины А1 и С3 не оказывали существенного влияния на риск смерти у пациентов, находящихся на гемодиализе [6].

Таблица 8. Тромбоза от материала установленного протеза
Table 8. Analysis of thrombosis of the graft depending on the material

Материал протеза / Graft material	Тромбоз протеза / Graft thrombosis, n (%)		p
	Нет / No	Был / Yes	
Venaflo II	13 (50)	13 (50)	0,868
«КемАнгиопротез» / “KemAngioprosthesis”	20 (46)	24 (54)	

Помимо смерти выявлены основные осложнения, которые напрямую влияют на показатели первичной и вторичной проходимости ПСД: инфекция, кровотечение, аневризма и тромбоз протеза.

Инфекционные осложнения

Средний срок возникновения инфекционных осложнений составил 2 мес. (μ = 2,5 мес.). В случае распространенной или диффузной инфекции такие консервативные методы лечения, как системная антибиотикотерапия, дренирование и санация растворами антисептиков очага инфекции, не позволяли купировать инфекционный процесс. Метод широкого иссечения участка инфицированного протеза и репротезирование новым участком протеза в двух группах пациентов не позволяло разрешить данное осложнение. Самой эффективной тактикой хирургического лечения в случае распространенной или диффузной инфекции являлась полная эксплантация протеза, в том числе шовного материала в области анастомозов.

В ситуации локальной инфекции были проведены системная антибиотикотерапия, дренирование и санация растворами антисептиков очага инфекции. Такая тактика позволяла купировать инфекционный процесс лишь в половине случаев. В остальных это приводило к прогрессированию инфекционного процесса с переходом на распространенную или диффузную инфекцию и, как следствие, к необходимости эксплантации протеза.

Классификации инфекции протезов с четкими рекомендациями по хирургическому и/или консервативному лечению уже представлены в мировой литературе [7, 8]. Однако единой общепринятой структурированной системы пока не существует – каждая классификация отражает опыт конкретного центра, на базе которого проводилось исследование. Аналогичную систему классификации, описанную выше, мы также внедрили в свою практику.

Существуют исследования, в которых доказана эффективность применения протезов из биологических материалов в клинических ситуациях, когда пациент имеет высокие риски инфекционных осложнений, обусловленные перенесенными инфекциями центрального венозного катетера, синтетического протеза из ePTFE или сепсисом [9].

В одном из исследований показатели инфицирования трансплантата в течение двухлетнего периода наблюдения составили 15,4% для биологического протеза и 20,6% для синтетического протеза из ePTFE [2]. В другой статье уровень инфицирования составил 8,1 и 10,4% соответственно, без статистически значимой разницы [3].

Кровотечение

В первом случае в группе «КемАнгиопротеза» причиной возникновения кровотечения являлся разрыв псевдоаневризмы ксенобиопротеза, возникший через 9 мес. после формирования доступа. Пациенту выполнены ревизия аневризматического расширения, иссечение участка в 5 см и репротезирование новой вставкой из ксенобиопротеза «КемАнгиопротез», что позволило сохранить ПСД. Во втором случае в группе «КемАнгиопротеза» кровотечение возникло через 3 мес. после формирования ПСД ввиду локального инфекционного процесса, который привел к изъязвлению стенки протеза. Пациенту выполнены ревизия, иссечение участка в 6 см и протезирование вставкой из нового ксенобиопротеза. В послеоперационном периоде через 10 дней после выписки из стационара отмечены возобновление клинических проявлений и возникновение распространенного инфекционного процесса, затрагивающего до половины петли протеза. Пациенту проведена полная эксплантация протеза.

Причиной кровотечения из синтетического протеза Venaflo II стала многократная пункция в одно и то же место, что привело к формированию дефекта протеза до 3 мм. Пациенту в экстренном порядке выполнены ревизия и ушивание дефекта П-образным швом с последующим сохранением ПСД.

В одном из исследований были выделены основные причины кровотечений из артериовенозных графтов (АВГ) [10]. Среди них – прогрессивное увеличение размеров аневризмы протеза, приводящее к истончению и разрыву его стенки, а также развитие инфекции в зоне анастомоза, способствующее изъязвлению стенки и образованию псевдоаневризм.

Аневризма протеза

У двух пациентов с локальной аневризмой выполнены ревизия, иссечение и репротезирование в пределах нерасширенного участка протеза новой вставкой из ксенобиопротеза «КемАнгиопротез». Еще двум пациентам с диффузным аневризматическим расширением проведено полное репротезирование протеза новым ксенобиопротезом. При этом одному больному выполнено иссечение гиперплазированной неоинтимы в пределах пораженного участка вены, что позволило убрать причину затрудненного оттока крови. Второму пациенту выполнено полное репротезирование новым протезом «КемАнгиопротез» с интраоперационной баллонной ангиопластикой стеноза плечевой вены.

Данные методы хирургического лечения проведены в целях профилактики возможного осложнения, а именно разрыва аневризмы с последующим кровотечением из протеза, а также позволило сохранить ПСД. Диффузное аневризматическое расширение синтетических протезов из ePTFE является редким осложнением, в литературе описаны лишь единичные такие случаи [11]. Существует исследование, в котором сообщается о риске возникновения локальной псевдоаневризмы транс-

плантата из бычьей сонной артерии (4% случаев) и протеза из ePTFE (7%) [2].

Тромбоз протеза

Основной причиной тромбоза протеза в представленном нами наблюдении являлся стеноз венозного конца АВГ ввиду гиперплазии неоинтимы – 20 (54%) случаев. Выполнено гистологическое исследование венозного конца анастомоза при диагностированном тромбозе АВГ. В первую группу были включены 10 пациентов с тромбозом АВГ, у которых использовался ксенобиопротез «КемАнгиопротез», во вторую группу – 10 пациентов с тромбозом АВГ, которым был установлен синтетический протез Venaflo II. Средний процент стенозов в области венозного конца, подтвержденный гистологическим исследованием, в первой группе составил 65 ± 20 (10 человек), во второй группе – 68 ± 19 (10 человек) [5]. В литературе представлены похоже данные о дисфункции 60% протезов в течение двух лет использования ввиду гиперплазии неоинтимы [12].

Семь случаев тромбоза протеза (18%) произошли в результате эпизодов гипотонии: 6 в группе «КемАнгиопротеза» и 1 в группе Venaflo II. Зарегистрированы три случая (10%) сдавления протеза гематомой (2 в группе «КемАнгиопротеза» и 1 в группе Venaflo II) и семь случаев (18%) тромбоза протеза без доказанной причины (6 в группе «КемАнгиопротеза» и 1 в группе Venaflo II).

В целях профилактики тромбоза АВГ обследованные нами пациенты получали антиагреганты (клопидогрел или аспирин), ривароксабан («Ксарелто») и апиксабан («Эликвис»). Варфарин не был назначен. Дозировки и частота приема различались, назначение препаратов было связано с предпочтением специалистов диализных центров и основывалось только на личном опыте. На сегодняшний день не существует однозначных данных об эффективности фармакотерапии антиагрегантами в поддержании проходимости сосудистого доступа [13]. С появлением новых пероральных антикоагулянтов, таких как ривароксабан и апиксабан, стали их все чаще назначать пациентам, находящимся на хроническом гемодиализе. Имеются данные об относительной безопасности применения «Ксарелто» в дозе 10 мг один раз в сутки, однако для получения убедительной доказательной базы необходимы долгосрочные рандомизированные исследования [14]. Данные, подтверждающие эффективность применения новых пероральных антикоагулянтов в профилактике тромбоза АВГ, на данный момент отсутствуют.

Ограничение исследования

Результаты исследования ограничены относительно малым количеством включенных пациентов. Кроме того, исследование выполнено в двух центрах. Это связано с тем, что в Кемеровской области существуют два центра, в которых выполняются формирование артериовенозного графта с использованием протезов.

Заключение

На основании сравнительного анализа с сопоставлением отдаленных результатов применения ксенобиопротеза «КемАнгиопротез» и синтетического протеза из ePTFE (Venaflo II) можно сделать заключение об отсутствии статистически значимых различий в частоте неблагоприятных событий между двумя группами в период наблюдения 12 мес. Формирование постоянного сосудистого доступа для хронического гемодиализа с использованием ксенобиопротеза «КемАнгиопротез» продемонстрировало сопоставимые с группой синтетического протеза Venaflo II результаты. Показатели первичной и вторичной проходимости через 12 мес. в группе «КемАнгиопротеза» были в выше в 1,375 и 1,789 раза соответственно. В нашей работе синтетические протезы были лишены такого осложнения, как аневризматическое расширение, хотя в зарубежной литературе такие данные имеются. Протезы из ePTFE (Venaflo II) были в 2,593 раза чаще подвержены инфекционным осложнениям в сравнении с биопротезами. Применение ксенобиопротеза «КемАнгиопротез» обосновано при наличии у пациента высокого риска инфекционных осложнений: инфекции временного сосудистого доступа, эксплантации АВГ по поводу нагноения в анамнезе и метастатической инфекции. Таким образом, при обеспечении сосудистого доступа для длительной заместительной почечной терапии ксенобиопротез представляет собой эффективную альтернативу синтетическому протезу из ePTFE. К недостаткам «КемАнгиопротеза» относятся аневризматические расширения, к преимуществам – низкий риск инфекционных осложнений.

Конфликт интересов

А.А. Садовский заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Р.В. Султанов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проведено в рамках ФНИ 0419-2022-002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения на основе комплексного изучения фундаментальных механизмов, клинических, эпидемиологических и организационных аспектов коморбидности, обеспечивающих медико-социальную эффективность лечебно-профилактических программ в условиях промышленного региона Сибири».

Информация об авторах

Садовский Александр Андреевич, врач отделения сосудистой хирургии государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0007-1566-0078

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

Султанов Роман Владимирович, кандидат медицинских наук заведующий отделением сосудистой хирургии государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2888-1797

Author Information Form

Sadovsky Alexander A., Vascular Doctor at the Department of Vascular Surgery, State Autonomous Healthcare Institution “Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-1566-0078

Tarasov Roman S., PhD, MD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Image-guided Endovascular and Reconstructive Surgery of the Heart and Blood Vessels, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

Sultanov Roman V., PhD, Head of the Vascular Surgery Department, State Autonomous Healthcare Institution “Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2888-1797

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singh N., Starnes B.W., Andersen C. Successful angioaccess. Surg Clin North Am. 2007;87(5):1213-28, xi. doi: 10.1016/j.suc.2007.08.004.

2. Arhuidese I., Reifsnyder T., Islam T., Karim O., Nejim B., Obeid T., Qazi U., Malas M. Bovine carotid artery biologic graft outperforms expanded polytetrafluoroethylene for hemodialysis access. J Vasc Surg. 2017;65(3):775-782. doi: 10.1016/j.jvs.2016.10.080.

3. Aziz M., Albert P., Connelly Z.M., Lairmore T.C., Virk C. A Retrospective Review of Bovine Artery Graft Patency: A Single-Site Study. Ann Vasc Surg. 2023;94:272-279. doi: 10.1016/j.avsg.2023.02.006

4. Gou W., Tuo Y.H. Comparison of mortality and its causes in patients with complicated systemic lupus erythematosus on hemodialysis versus peritoneal dialysis: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2022;101(32):e30090. doi: 10.1097/MD.0000000000030090

5. Садовский А.А., Султанов Р.В., Туриева М.В., Мозес Г.В., Рудаева Е.В.,. Елгина С.И, Мозес К.Б., Центер Я.. Тромбоз артериовенозных крафтов. Актуальность проблемы. Медицина в Кузбассе. 2023;3: 43-48.

6. Ma L., Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2017;238:151-158. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.095

7. Kingsmore D.B., Stevenson K.S., Jackson A., Desai S.S., Thompson P., Karydis N., Franchin M., White B., Tozzi M., Isaak A. Arteriovenous Access Graft Infection: Standards of Reporting and Implications for Comparative Data Analysis. Ann Vasc Surg. 2020;63:391-398. doi: 10.1016/j.avsg.2019.08.081.

8. Chow B.J., Chowdary P., Khurram M., Mohamed I.H. Management of infected arteriovenous grafts for haemodialysis: Outcomes and strategies using a novel objective scoring system. J Vasc Access. 2024;25(4):1293-1300. doi: 10.1177/11297298231160573.

9. Al Shakarchi J., McGrogan D., Yates P.J., Inston N. Use of biosynthetic grafts (Omniflow II) for high infection risk haemodialysis vascular access. J Vasc Access. 2016;17(2):151-4. doi: 10.5301/jva.5000462

10. Гринёв К.М., Карпов С.А., Алфёров С.В. Нетромботические осложнения постоянного сосудистого доступа при программном гемодиализе и способы их хирургической коррекции. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.2017; 12(4):340-353. doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.404

11. Barth U., Wasseroth K., Meyer F. Graftaneurysmen als Langzeitkomplikation einer Polyesterprothese und deren Management : Kurzübersicht anhand einer systematischen Literaturanalyse [Graft aneurysms as long-term complication of polyester prostheses and their management: Brief review based on a systematic review of the literature]. Chirurg. 2018;89(3):212-221. German. doi: 10.1007/s00104-017-0530-0.

12. Калинин Р. Е., Сучков И. А., Пшенников А. С.,. Мжаванадзе Н. Д, Егоров А. А. Сосудистый доступ для гемодиализа – вчера, сегодня, завтра. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(1):120-125

13. Thomas M., Nesbitt C., Ghouri M., Hansrani M. Maintenance of Hemodialysis Vascular Access and Prevention of Access Dysfunction: A Review. Ann Vasc Surg. 2017;43:318-327. doi: 10.1016/j.avsg.2017.02.014

14. Hiyamuta H., Yamada S., Taniguchi M., Nakano T., Tsuruya K., Kitazono T. Causes of death in patients undergoing maintenance hemodialysis in Japan: 10-year outcomes of the Q-Cohort Study. Clin Exp Nephrol. 2021;25(10):1121-1130. doi: 10.1007/s10157-021-02089-6

REFERENCES

1. Singh N., Starnes B.W., Andersen C. Successful angioaccess. Surg Clin North Am. 2007;87(5):1213-28, xi. doi: 10.1016/j.suc.2007.08.004.

2. Arhuidese I., Reifsnyder T., Islam T., Karim O., Nejim B., Obeid T., Qazi U., Malas M. Bovine carotid artery biologic graft outperforms expanded polytetrafluoroethylene for hemodialysis access. J Vasc Surg. 2017;65(3):775-782. doi: 10.1016/j.jvs.2016.10.080.

3. Aziz M., Albert P., Connelly Z.M., Lairmore T.C., Virk C. A Retrospective Review of Bovine Artery Graft Patency: A Single-Site Study. Ann Vasc Surg. 2023;94:272-279. doi: 10.1016/j.avsg.2023.02.006

4. Gou W., Tuo Y.H. Comparison of mortality and its causes in patients with complicated systemic lupus erythematosus on hemodialysis versus peritoneal dialysis: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2022;101(32):e30090. doi: 10.1097/MD.0000000000030090

5. Sadovsky A.A., Sultanov R.V., Turyeva M.V., Moses G.V., Radaeva E.V., Elgina S.I., Moses K.B., Center Ya.. Thrombosis of arteriovenous crafts. The relevance of the problem. Medicine in Kuzbass. 2023;3:43-48 (In Russian)

6. Ma L., Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2017;238:151-158. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.095

7. Kingsmore D.B., Stevenson K.S., Jackson A., Desai S.S., Thompson P., Karydis N., Franchin M., White B., Tozzi M., Isaak A. Arteriovenous Access Graft Infection: Standards of Reporting and Implications for Comparative Data Analysis. Ann Vasc Surg. 2020;63:391-398. doi: 10.1016/j.avsg.2019.08.081.

8. Chow B.J., Chowdary P., Khurram M., Mohamed I.H. Management of infected arteriovenous grafts for haemodialysis: Outcomes and strategies using a novel objective scoring system. J Vasc Access. 2024;25(4):1293-1300. doi: 10.1177/11297298231160573.

9. Al Shakarchi J., McGrogan D., Yates P.J., Inston N. Use of biosynthetic grafts (Omniflow II) for high infection risk haemodialysis vascular access. J Vasc Access. 2016;17(2):151-4. doi: 10.5301/jva.5000462

10. Grinev K. M., Karpov S. A., Alferov S. V. Non-thrombotic complications of permanent vascular access in dialysis cases and techniques for their surgical correction. Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. 2017; 12(4):340-353. doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.404 (In Russian)

11. Barth U., Wasseroth K., Meyer F. Graftaneurysmen als Langzeitkomplikation einer Polyesterprothese und deren Management : Kurzübersicht anhand einer systematischen Literaturanalyse [Graft aneurysms as long-term complication of polyester prostheses and their management: Brief review based on a systematic review of the literature]. Chirurg. 2018;89(3):212-221. German. doi: 10.1007/s00104-017-0530-0.

12. Kalinin R. E., Suchkov I. A., Pshennikov A. S., Mzhavanadze N. D., Egorov A.A. Vascular access for hemodialysis – yesterday, today, tomorrow. Medical bulletin of the north caucasus 2016;11(1):120-125. (In Russian)

13. Thomas M., Nesbitt C., Ghouri M., Hansrani M. Maintenance of Hemodialysis Vascular Access and Prevention of Access Dysfunction: A Review. Ann Vasc Surg. 2017;43:318-327. doi: 10.1016/j.avsg.2017.02.014

14. Hiyamuta H., Yamada S., Taniguchi M., Nakano T., Tsuruya K., Kitazono T. Causes of death in patients undergoing maintenance hemodialysis in Japan: 10-year outcomes of the Q-Cohort Study. Clin Exp Nephrol. 2021;25(10):1121-1130. doi: 10.1007/s10157-021-02089-6

Для цитирования: *Садовский А.А., Р.С. Тарасов, Султанов Р.В. Отдаленные результаты применения ксенобиопротеза «КемАнгиопротез» в сравнении с синтетическим протезом из ePTFE Venaflo II у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 90-98. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-90-98*

To cite: *Sadovsky A.A., Tarasov R.S., Sultanov R.V. Long-term results of using the KemAngioprotez vascular xenograft in comparison with the Venaflo II ePTFE vascular graft in patients undergoing chronic hemodialysis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 90-98. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-90-98*

УДК 614.2
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-99-109

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АНАЛИЗ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ УРОВНЯ СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ВНУТРИ СУБЪЕКТА РФ В 2015–2023 ГГ. (НА ПРИМЕРЕ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ – КУЗБАССА)

С.А. Макаров, А.Н. Попсуйко, И.Л. Строкольская, А.С. Агиенко, Г.В. Артамонова

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

• Теоретическая новизна представленной работы заключается в расширении знаний об особенностях распространения смертности от болезней системы кровообращения в муниципальных образованиях крупного промышленного региона Сибири в период с 2015–2023 гг. с учетом агломерационного подхода регионального развития.

Актуальность	Смертность вследствие болезней системы кровообращения (БСК) – многофакторная проблема, отражающая состояние здоровья населения и уровень социально-экономического развития страны и регионов, в связи с чем требует особого внимания со стороны органов управления здравоохранением.
Цель	Сравнительный анализ уровня смертности населения от БСК в муниципальных образованиях Кузбасса за период с 2015 по 2023 г.
Материалы и методы	Источником информации о динамике показателя общей смертности взрослого населения от БСК в муниципальных образованиях (МО) Кузбасса стали формы федерального статистического наблюдения, представленные Кузбасским областным медицинским информационно-аналитическим центром. Период исследования – 2015–2023 г.
Результаты	В Северо-Кузбасской и Южно-Кузбасской агломерациях представлены территории, в которых одновременно с наименьшей численностью населения наблюдается высокий уровень смертности от БСК: в первой – Чебулинский, Ижморский, Тисульский муниципальные районы (0,52, 0,39 и 0,71% населения и 1, 2, 3-е место в рейтинге по уровню смертности от БСК сответственно); во второй ¬– Калтанский, Киселевский, Осинниковский городские округа (1,14, 3,36 и 1,71% населения и 9, 7 и 6-е место в рейтинге по уровню смертности от БСК соответственно). В 12 МО Кузбасса (пять из них относились к Южно-Кузбасской агломерации) показано устойчивое функционирование системы оказания медицинской помощи пациентам с БСК, в которых уровень смертности ниже областного. С показателем смертности от БСК не выше 15% от областного было 12 МО, из которых три относились к Южно-Кузбасской агломерации. С показателем выше областного значения более чем на 15% – 9 МО, из них две территории из Южно-Кузбасской агломерации.
Заключение	Впервые проведен анализ различий уровня смертности от БСК населения МО внутри субъекта РФ – крупного промышленного региона Сибири – с учетом агломерационного принципа управления. Определены МО с высоким и низким уровнями данного показателя в динамике с 2015 по 2023 г., сформирован рейтинг территорий.

Ключевые слова Агломерационный принцип управления • Смертность от БСК в субъекте РФ • Динамика смертности от БСК в Кузбассе

Поступила в редакцию: *29.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *18.11.2024;* ***принята к печати:*** *19.01.2025*

Для корреспонденции: *Алена Сергеевна Агиенко, agieas@kemcardio.ru, адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Alena S. Agienko, agieas@kemcardio.ru, address: 6, blvd. named after Academician Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

ANALYSIS OF TERRITORIAL FEATURES OF MORTALITY RATES FROM CARDIOVASCULAR DISEASES WITHIN THE SUBJECT OF THE RUSSIAN FEDERATION IN 2015-2023 (USING THE EXAMPLE OF THE KEMEROVO REGION-KUZBASS)

S.A. Makarov, A.N. Popsuiko, I.L. Strokolskaya, A.S. Ageenko, G.V. Artamonova

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

Highlights

• The theoretical novelty of the presented work is seen in expanding knowledge about the characteristics of the distribution of mortality from cardiovascular diseases in municipalities of a large industrial region of Siberia in the period from 2015 to 2023, based on the adopted agglomeration approach to regional development.

Background	Mortality due to cardiovascular diseases (CVD) is a multifactorial problem reflecting the health status of the population and the level of socio-economic development of the country and regions, and therefore requires special attention from health authorities.
Aim	To conduct a comparative analysis of the mortality rate of the population from CVD in the municipalities of Kuzbass for the period from 2015 to 2023.
Methods	The source of information on the dynamics of the mortality rate of the adult population from CVD in the municipalities of Kuzbass were the forms of federal statistical observation provided by the Kuzbass Regional Medical Information and Analytical Center. The study period was 2015–2023. The analysis of the dynamics of the studied indicator was carried out using traditional methods of descriptive statistics with the presentation of quantitative results in the form of a weighted arithmetic mean and was presented as M ± m for the entire observation period.
Results	In the North Kuzbass and South Kuzbass agglomerations there are territories where, together with the lowest population, there is a high mortality rate from CVD: in the first one – Chebulinsky, Izhmorsky, Tisulsky municipal district (0.52%, 0.39% and 0.71% of the population, respectively, and 1st, 2nd and 3rd place in the ranking by the mortality rate from CVD); in the second one – Kaltansky, Kiselevsky, Osinnikovsky urban district (1.14%, 3.36% and 1.71% of the population, respectively, and 9th, 7th and 6th place in the ranking by the mortality rate from CVD). In 12 municipalities of Kuzbass (5 of which belonged to the South Kuzbass agglomeration), a stable functioning of the system for providing medical care to patients with CVD was demonstrated, in which the mortality rate is below the regional one. There were 12 municipalities with a mortality rate from CVD no higher than 15% of the regional value, of which 3 belonged to the South Kuzbass agglomeration. There were 9 municipalities with a rate higher than the regional value by more than 15%, of which 2 territories were from the South Kuzbass agglomeration.
Conclusion	For the first time, an analysis was conducted of the differences in mortality rates from CVD among the population of municipalities within a constituent entity of the Russian Federation – a large industrial region of Siberia, based on the agglomeration principle of management. Municipalities with high and low levels of this indicator were identified in dynamics from 2015 to 2023, and a rating of territories was formed.

Keywords Agglomeration principle of management • Mortality from CVD in the subject of the Russian Federation • Dynamics of mortality from CVD in Kuzbass

Received: *29.10.2024;* ***received in revised form:*** *18.11.2024;* ***accepted:*** *19.01.2025*

Список сокращений

БСК – болезни системы кровообращения
ГО – городской округ
КО – Кемеровская область – Кузбасс
МО – муниципальное образование
МР – муниципальный район
СКА – Северо-Кузбасская агломерация
ЮКА – Южно-Кузбасская агломерация

Введение

Смертность вследствие болезней системы кровообращения (БСК) является многофакторной проблемой, отражающей состояние здоровья населения и уровень социально-экономического развития страны и регионов [1, 2], в связи с чем требует особого внимания со стороны органов управления здравоохранением. В Российской Федерации предпринимаются усилия по борьбе с БСК, формализованные в федеральных и региональных программах, что свидетельствует об актуальности данной проблемы. Необходимость ее решения неоднократно звучала в посланиях Президента Российской Федерации Федеральному собранию [1, 2].

Существующий массив научной информации сфокусирован преимущественно на исследовании данной проблемы в контексте половозрастных и демографических особенностей региона, а также анализе структуры нозологических форм БСК. В российской медицинской литературе встречаются немногочисленные примеры работ, в которых вектор изучения проблемы смертности населения от БСК смещается с регионального на муниципальный уровень [1, 3, 4]. Кемеровская область – Кузбасс занимает лидирующее положение среди регионов Сибирского федерального округа по уровню смертности от БСК на фоне высоких темпов роста данного показателя [5]. Одной из целей государственной программы Кемеровской области «Развитие здравоохранения Кузбасса на 2024–2030 годы» является повышение ожидаемой продолжительности жизни до 75,3 года к 2030 г. посредством обеспечения доступности профилактики, диагностики и лечения онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Совокупность обозначенных условий сформировала необходимость научного осмысления региональных особенностей смертности от БСК в Кемеровской области – Кузбассе (КО).

Цель настоящего исследования заключалась в сравнительном анализе уровня смертности населения от болезней системы кровообращения в муниципальных образованиях КО за период с 2015 по 2023 г.

Материалы и методы

Источником информации о динамике показателя общей смертности взрослого населения от БСК в муниципальных образованиях Кузбасса стали формы федерального статистического наблюдения на основании Приказа Росстата от 27.12.2022 N 985 (ред. от 27.10.2023) «Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья» (форма N 30 (годовая), код формы по ОКУД 0609362; форма N 14 (годовая), код формы по ОКУД 0609348), представленные ГАУЗ «Кузбасский областной медицинский информационно-аналитический центр» (КОМИАЦ). Период исследования – 2015–2023 гг. Анализ динамики исследуемого показателя осуществлен при помощи традиционных методов описательной статистики. Количественные результаты представлены в виде средней арифметической взвешенной (M ± m) за весь период наблюдения. Сравнительный анализ средних значений количественных признаков между группами осуществлен при помощи t-критерия Стьюдента. Критическим уровнем статистической значимости считалось значение $p \leq 0,05$, где p – показатель, отражающий достоверность различий между сравнимаемыми величинами. Сравнение количественных признаков в двух группах проведено с применением критерия Уилкоксона.

Территория КО институционально разделена на две агломерации (закон КО «О создании и развитии агломераций в Кемеровской области – Кузбассе»): Северо-Кузбасская (СКА) с региональным административным центром в городе Кемерово и Южно-Кузбасссская (ЮКА) с цетром в городе Новокузнецке [4]. Каждая из них имеет общие и частные характеристики, которые отражены в работах В.А. Шабашева с соавт. [6] и И.В. Середюка, И.В. Корчагиной [7]. Структурно в СКА входит 23 муниципальных образований (МО), в ЮКА – 10 МО. В СКА и ЮКА на момент исследования проживали 55,18 и 44, 82% человек соответственно от всей численности населения КО.

В исследовании использованы источнике, представленные в Российском индекса научного цитирования (РИНЦ), поисковых системах по научным публикациям Pubmed и Google Scholar, справочной системе «Гарант». В анализ включены 64 публикации. В обзор отобраны репрезентативные исследования (29 публикаций) этой области.

Результаты

В КО динамика смертности по причине БСК характеризуется наличием двух периодов снижения и длительным временным отрезком увеличения исследуемого показателя (рис. 1).

В целом в КО в период с 2015 по 2016 г. показатель смерности от БСК уменьшился на 5,5% (597 против 564 случаев на 100 тыс. населения), а с 2021 по 2023 г. – на 40,6% (с 897 до 532 случаев на 100 тыс. населения). Одновременно в период с 2016 по 2021 г. отмечено увеличение данного показателя на 58,9% (с 564 до 897 случаев на 100 тыс. населения соответственно). Особенно быстрый рост показателя смертности определен в период с 2019 по 2021 г.

[1] Послание Президента РФ Федеральному Собранию от 21.04.2021. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_382666/ (дата обращения 10.01.2025).
[2] Послание Президента РФ Федеральному Собранию от 01.03.2018. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_291976/ (дата обращения 10.01.2025).
[3] Реализация Государственной программы Кемеровской области «Развитие здравоохранения Кузбасса на 2024–2030 годы». Режим доступа: https://kuzdrav.ru/work/program/realizatsiya.php (дата обращения 10.01.2025).
[4] Закон «О создании и развитии агломераций в Кемеровской области – Кузбассе». Режим доступа: https://docs.cntd.ru/document/578153503 (дата обращения 10.01.2025).

и был связан с распространением пандемии новой коронавирусной инфекции: с 657 до 897 случаев на 100 тыс. населения (+ 36,4%). Тогда как рост смертности в предыдущие годы (с 2016 по 2019 г.) носил менее выраженный характер – с 597 до 657 случаев на 100 тыс населения (+ 10,2%).

В ЮКА прослеживалась аналогичная тенденция. Первый период снижения смертности наблюдался с 2015 по 2016 г., когда показатель смертности от БСК снизился на 4,2% (с 568 до 544 случаев на 100 тыс. населения). Преимущественно динамика исследуемого показателя в данной агломерации соответствовала областным значениям. Так, в период 2016–2021 гг. зарегистрирован резкий рост смертности от БСК на 61% (с 544 до 876 случаев на 100 тыс. населения соответственно), причем наиболее выраженный подъем смертности также пришелся на период с 2019 по 2021 г. – с 630 до 876 случаев на 100 тыс. населения (+ 39,0%). В последующем, как и в целом в КО, с 2021 по 2023 г. наблюдалось снижение данного показателя на 38% (с 876 до 529 случаев на 100 тыс. населения), что на 2% меньше в сравнении со среднеобластным значением.

Динамика показателя смертности от БСК в СКА также идентична показателям в целом по КО. Первый период (с 2015 по 2016 г.) характеризовался ярко выраженной отрицательной динамикой в сравнении с ЮКА и КО: снижение на 17,9% (с 618 до 507 случаев на 100 тыс. населения) показателя смертности от БСК, что на 12,4% превысило аналогичный показатель по КО и 13,7% в ЮКА. Период с 2016 по 2021 гг. демонстрировал значительный рост исследуемого показателя на 80,4% (с 507 до 915 случаев на 100 тыс. населения), который превысил значение среднеобластного показателя на 5,3%. Период снижения смертности от БСК на 31% в СКА наблюдался с 2021 по 2023 г. (с 915 до 532 случаев на 100 тыс. населения), что меньше, чем в регионе на 9,6%.

Для достижения цели в исследовании проанализирована динамика смертности от БСК в двух агломерациях (табл. 1, 2).

Так, статистически значимых различий значений среднегодовой смертности между городскими и сельскими территориями, за исключением 2018 г., не установлено (p = 0,027).

Согласно анализу, в каждой агломерации есть территории, в которых одновременно с наименьшей численностью населения наблюдался высокий уровень смертности от БСК (см. табл. 2).

Для Северо-Кузбасской агломерации характерны следующие особенности. Так, Чебулинский МР (0,52% населения) в рейтинге по уровню смертности населения от БСК резко снизился с 30-го места в 2015 г. до 1-го места в 2023 г. Ижморский МР (0,39% населения) – с 10-го на 2-е место, Тисульский МР (0,71% населения) – с 17-го на 3-е место соответственно. Среди ГО в СКА обращает внимание Анджеро-Судженский (3% населения КО; рейтинг в 2015 г. – 8-е место, в 2023 г. – 4-е место), Беловский ГО (4,68% населения; 22-е и 12-е место соответственно). В СКА в МО, входящих в первую десятку рейтинга по данному показателю, проживает 8,78% общего числа населения КО.

В СКА в 2023 г. в сравнении с 2015 г. выявлено снижение значений изучаемого показателя у 13 МО, что составило 56% общего количества территорий, входящих в СКА, в которых проживает 37,31% населения КО. Антилидерами по уровню смертности от БСК являются Анджеро-Судженский ГО, Топкинский и Тяжинский МР. Отрицательная динамика в 2023 г. относительно 2015 г. отмечена у Анджеро-Судженского ГО, Ижморского,

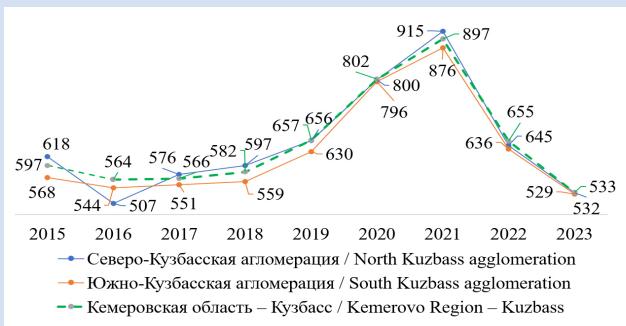


Рисунок 1. Динамика смертности населения по причине болезней системы кровообращения в Кемеровской области, Северо-Кузбасской и Южно-Кузбасской агломерациях (число случаев на 100 тыс. населения)
Figure 1. Dynamics of mortality due to diseases of the circulatory system in the Kemerovo region, North Kuzbass and South Kuzbass agglomerations (number of cases per 100 thousand population)

Таблица 1. Сравнительный анализ средних значений уровня смертности от болезней системы кровообращения в городских округах и муниципальных районах Кемеровской области – Кузбасса в 2015–2023 г (число случаев на 100 тыс. населения)
Table 1. Comparative analysis of average values of mortality from cardiovascular diseases in urban districts and municipal areas of the Kemerovo region – Kuzbass in 2015–2023, number of cases per 100 thousand population

Год / Year	Тип муниципального образования / Type of municipality, M ± m		t-критерий Стьюдента, p / Student's t-test, p
	Городские округа / Urban districts	Муниципальные районы / Municipal areas	p
2015	603 ± 24,9	635 ± 25,8	0,38
2016	568 ± 18,3	593 ± 28,9	0,48
2017	561 ± 24,6	623 ± 24,1	0,48
2018	589 ± 24,4	670 ± 24,7	0,027
2019	678 ± 33,0	715 ± 27,1	0,39
2020	807 ± 35,0	834 ± 31,3	0,56
2021	907 ± 38,6	986 ± 41,2	0,17
2022	701 ± 33,8	758 ± 34,8	0,25
2023	597 ± 36,2	647 ± 41,8	0,38

Таблица 2. Динамика средних значений и ежегодного рейтинга уровня смертности от БСК в муниципальных образованиях Северо-Кузбасской и Южно-Кузбасской агломераций в 2015–2023 гг. (число случаев на 100 тыс. населения)
Table 2. Dynamics of average values and annual rating of mortality rates from cardiovascular diseases in municipalities of the North and South Kuzbass agglomerations in 2015–2023, number of cases per 100 thousand population

Название муниципального образования / Name of the municipality	Среднее значение показателя смертности от БСК / Average value of mortality rate from CVD, M ± m	Среднее значения отклонения уровня смертности в МО от областного показателя / Average deviation of mortality rate in the municipality from the regional indicator (%)	Средний уровень цепного прироста смертности от БСК в МО / Average level of chain increase in mortality from CVD in the municipality	Рейтинг МО по уровню смертности от БСК (1-е место – максимальный уровень смертности) / Ranking of the Ministry of Defense by mortality rate from cardiovascular diseases (1st place – maximum mortality rate)		Доля населения, проживающих в МО, от общей численности КО в 2023 г. / The share of population living in the municipality from the total number of the Kuzbass in 2023,%
				2015	2023	
Кемеровская область – Кузбасс / Kemerovo region – Kuzbass	650 ± 40	0,0	–0,1			
Северо-Кузбасская агломерация / North Kuzbass agglomeration						
Анжеро-Судженский ГО / Anzhero-Sudzhensky UD	848 ± 76	29,50	4,50	8	4	2,73
Беловский ГО / Belovsky UD	671 ± 46	4,40	3,10	20	12	4,68
Беловский МР / Belovsky MA	704 ± 40	8,90	2,00	22	13	0,98
Березовский ГО / Berezovsky UD	504 ± 32	–15,60	1,50	32	34	1,79
Гурьевский МР / Gurevsky MA	606 ± 50	–7,00	5,40	33	16	1,43
Ижморский МР / Izhmorsky MA	873 ± 94	33,40	9,70	17	2	0,39
Кемеровский ГО / Kemerovsky UD	593 ± 40	–8,00	–2,30	18	28	21,39
Кемеровский МР / Kemerovsky MA	595 ± 34	–8,00	–2,40	15	32	1,78
Крапивинский МР / Krapivinsky MA	661 ± 55	1,20	–0,80	4	14	0,85
Ленинск-Кузнецкий ГО / Leninsk-Kuznetsky UD	726 ± 46	13,30	–3,10	6	26	3,57
Ленинск-Кузнецкий МР / Leninsk-Kuznetsky MA	800 ± 48	25,20	–6,60	1	27	0,84
Мариинский МР / Mariinsky MA	730 ± 1,43	13,40	3,00	16	19	1,98
Полысаевский ГО / Polysaevo UD	714 ± 40	0,30	–5,40	5	31	1,09
Промышленновский МР / Promyshlennovsky MA	606 ± 46	–7,40	0,10	27	15	1,78
Тайгинский ГО / Taiginsky UD	632 ± 28	–1,20	2,80	21	22	0,90
Тисульский МР / Tisulsky MA	751 ± 34	17,30	3,90	10	3	0,71
Топкинский МР / Topkinsky MA	788 ± 47	21,50	–0,50	7	5	1,59
Тяжинский МР / Tyazhinsky MA	890 ± 34	38,60	1,20	3	10	0,73
Чебулинский МР / Chebulinsky MA	743 ± 73	14,50	8,60	30	1	0,52
Юргинский ГО / Yurginsky UD	568 ± 52	–0,20	0,60	24	23	3,06
Юргинский МР / Yurginsky MA	725 ± 56	11,10	1,70	13	18	0,76
Яйский МР / Yaisky MA	881 ± 78	34,70	6,20	25	30	0,61
Яшкинский МР / Yashkinsky MA	669 ± 39	3,20	–1,00	12	20	1,02
Итого / Total						**55,18**
Южно-Кузбасская агломерация / South Kuzbass agglomeration						
Калтанский ГО / Kaltansky UD	612 ± 44	–1,40	5,10	31	9	1,14
Киселевский ГО / Kiselevsky UD	726 ± 66	18,20	3,50	11	7	3,36
Междуреченский ГО / Mezhdurechensk UD	641 ± 29	3,10	1,80	19	21	3,76
Мысковский ГО / Myskovsky UD	655 ± 40	8,00	2,90	23	11	1,63
Новокузнецкий ГО / Novokuznetsky UD	531 ± 40	–12,30	–1,00	29	33	20,78
Новокузнецкий МР / Novokuznetsky MA	555 ± 30	–14,30	–2,20	28	24	2,01
Осинниковский ГО / Osinnikovsky UD	470 ± 68	–15,30	10,20	34	6	1,71
Прокопьевский ГО / Prokopyevsk UD	695 ± 63	15,50	0,40	14	17	6,81
Прокопьевский МР / Prokopyevsk MA	714 ± 48	9,80	–1,10	9	29	1,69
Таштагольский МР / Tashtagol MA	631 ± 29	–1,80	2,50	26	8	1,93
Итого / Total						**44,82**

***Примечание**: БСК – болезни системы кровообращения; ГО – городской округ; КО – Кемеровская область – Кузбасс; МО – муниципальное образование; МР – муниципальный район.*
***Note:** CVD – cardiovascular diseases; MA – municipal areas; UD – urban district.*

Ленинск-Кузнецкого, Тисульского, Топкинского и Яйского МР: превышение среднеобластного значения составило 29,5% (p = 0,03), 33,4% (p = 0,20), 25,2% (p = 0,03), 17,3% (p = 0,05), 21,5% (p = 0,02) и 34,7% (p = 0,02) соответственно.

Снижение смертности от БСК определено в 8 муниципальных образованиях СКА: Кемеровский (–2,3%), Ленинск-Кузнецкий (–3,1%), Полысаевский (–5,4%) ГО, Кемеровский (–2,4%), Крапивинский (–0,8%), Ленинск-Кузнецкий (–6,6%), Топкинский (–0,5%), Яшкинский (–1,0%) МР. В сравнении со среднеобластным значением устойчивое снижение показателя наблюдается на 7 территориях: Кемеровский (–8%, p = 0,38), Березовский (–15,6%, p = 0,06), Тайгинский (–1,2%, p = 0,74) и Юргинкий (–0,2%, p = 0,95) ГО, Гурьевский (–7%, p = 0,5), Кемеровский (–8%, p = 0,6) и Промышленовский (–7,4%, p = 0,7) МР.

В Южно-Кузбасской агломерации на территориях-антилидерах по уровню смертности от БСК проживающих меньше, чем в такой же группе в СКА. В частности это Калтанский, Киселевский, Осинниковский ГО (1,14, 3,36 и 1,71% населения соответственно, 9, 7 и 6-е место в рейтинге по уровню смертности от БСК). Киселевский ГО в 2015 и 2023 гг. занимал 11-е и 7-е место соответственно. В ЮКА в впервой десятке рейтинга проживает 6,2% общего числа населения КО.

Снижение значений в динамике изучаемого периода отмечено в четырех МО, в которых проживает 33,04% населения КО. В пяти МО показатели смертности от БСК ниже среднеобластных значений: Калтанский (–1,4%, p = 0,80), Новокузнецкий (–12,3%, p = 0,18), Осинниковский (–15,3%, p = 0,21) ГО, Новокузнецкий (–14,3%, p = 0,87) и Таштагольский (–1,8%, p = 0,33) МР.

В ходе анализа выделены группы территорий на основе динамики средних ежегодных значений уровня смертности от БСК в сравнении с аналогичным показателем в КО (см. табл. 2, 3)

Территории были сгруппированы в зависимости от динамики изучаемого показателя в сравнении с областным значением. Группа, в которой данный показатель ниже областного, представлена 12 МО, что составило 36,3% общего числа МО в регионе, из них 5 МО относились к ЮКА. Показатель смертности от БСК не выше 15% областного определен для 12 МО, из которых 3 из ЮКА. С показателем выше областного значения более чем на 15% отнесено 9 МО, из них 2 территории из ЮКА.

Таблица 3. Характеристика муниципальных образований Кемеровской области –Кузбасса по уровню смертности от БСК за период 2015–2023 гг.
Table 3. Characteristics of municipalities of the Kemerovo region-Kuzbass by mortality rate from cardiovascular diseases for the period 2015–2023

Уровень смертности от БСК в МО / Characteristics of the mortality rate from CVD in the municipalities	Смертность от БСК в МО в сравнении с КО / Characteristics of mortality from CVD in the municipalities in comparison with the Kuzbass		
	Ниже областного / Below regional level	Выше областного уровня ≤ 15% / Above regional level ≤ 15%	Выше областного уровня > 15% / Above regional level > 15%
Отрицательный ежегодный прирост / Negative annual growth	Кемеровский ГО / Kemerovsky UD Кемеровский МР / Kemerovsky MA Новокузнецкий МР* / Novokuznetsky MA* Новокузнецкий ГО* / Novokuznetsky UD*	Полысаевский ГО / Polysaevo UD Крапивинский МР / Krapivinsky MA Прокопьевский МР* / Prokopyevsk MA* Ленинск-Кузнецкий ГО / Leninsk-Kuznetsky UD Яшкинский МО / Yashkinsky MO	Топкинский МР Ленинск-Кузнецкий МР / Topkinsky MA Leninsk-Kuznetsky MA
Ежегодный прирост ≤ 5% / Annual growth ≤ 5%	Березовский ГО / Berezovsky municipal district Промышленновский МР / Promyshlennovsky municipal district Таштагольский МР* / Tashtagol district municipality* Тайгинский ГО / Taiginsky municipal district Юргинский ГО / Yurginsky municipal district	Беловский ГО / Belovsky UD Беловский МР / Belovsky MA Междуреченский ГО* / Mezhdurechensky UD* Мысковский ГО* / Myskovsky UD* Юргинский МР / Yurginsky MA Мариинский МР / Mariinsky MA	Прокопьевский ГО* / Prokopyevsk UD* Киселевский ГО* / Kiselevsk UD* Тисульский МР / Tisulsky MA Тяжинский МР / Tyazhinsky MA Анжеро-Судженский ГО / Anzhero-Sudzhensky UD
Ежегодный прирост > 5% / Annual growth > 5%	Гурьевский МР / Gurevsky MA Калтанский ГО* / Kaltansky UD* Осинниковский ГО* / Osinnikovsky UD*	Чебулинский МР / Chebulinsky MA	Ижморский МР / Izhmorsky MA Яйский МР / Yaisky MA

Примечание: ** территории, входящие в состав Южно-Кузбасской агломерации; БСК – болезни системы кровообращения; ГО – городской округ; КО – Кемеровская область – Кузбасс; МО – муниципальное образование; МР – муниципальный район.*
Note: ** territories included in the South Kuzbass agglomeration; CVD – cardiovascular diseases; MA – municipal areas; UD – urban district.*

Авторами проведен анализ зон риска по уровню смертности от БСК с учетом численности населения в МО КО в 2015–2023 гг. Территории Кемеровской области – Кузбасса разделены на зеленую (безопасная) зону риска, в которых показатель смертности от БСК ниже среднеобластного, желтую зону – превышение среднеобластного уровня до 15%, красную зону – уровень выше 15% (рис. 2).

В период с 2015 по 2021 г. от 44 до 61% населения КО проживали в МО зеленой зоны, с минимальным значением в 2022 г. и максимальным в 2021 г. В это же время наблюдалось заметное снижение числа жителей, проживающих в желтой зоне, на 13% (9 против против 22%) при увеличении в красной зоне с 34% в 2022 г. до 43% в 2023 г.

К группе с многолетней ежегодной средней отрицательной динамикой смертности от БСК, которая ниже среднеобластных значений, отнесены только четыре МО (12,1% общего числа МО): Кемеровский и Новокузнецкий ГО и МР, где проживает 45,96% населения КО.

Обсуждение

Поливариантная природа причин высокой смертности от БСК обусловливает многообразие подходов к ее осмыслению. Так, Е.В. Болотовой с соавт. изучены гендерно-возрастные особенности проявления исследуемого показателя за 2015 и 2018 гг. среди прикрепленного для оказания первичной медико-санитарной помощи населения в Краснодарском крае [8].

Среди большинства отечественных авторов распространенным исследовательским приемом является изучение проблемы смертности от БСК на примере конкретного региона с учетом динамики данного показателя с течением времени, гендерных и половозрастных различий. Подобная исследовательская задача решается В.С. Будаевым с соавт. на примере Республики Бурятия [9], А.Н. Дуйсембаевой и Е.Л. Борщук – Оренбургской [10], Э.М. Османовым с соавт. – Тамбовской [11], С.Ю. Левашовым и Э.Г. Волковой – Челябинской [12] областей, а также С.Г. Ященко с соавт., в исследовании которых поставленный вопрос изучен в Республике Крым [13].

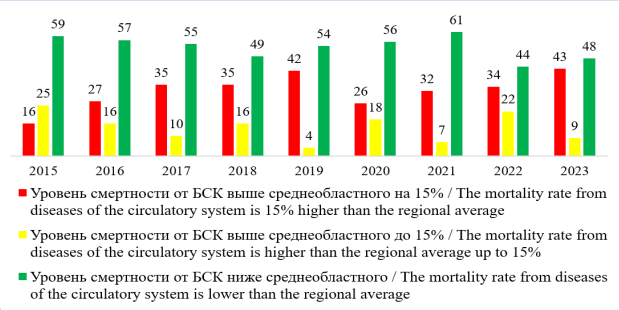


Рисунок 2. Распределение населения КО в МО, относящихся к разным зонам по уровню смертности от БСК (% общего числа населения КО)

Figure 2. Distribution of the population of the Kuzbass in the municipalities, belonging to different zones by the level of mortality from CVD (in% of the total population living in the Kuzbass)

На общем фоне повышенного интереса к данной проблематике наблюдается дефицит прикладных исследований по изучению территориальных особенностей распространения смертности от БСК внутри субъектов РФ. Единичными примерами подобного рода публикаций является работа А.М. Шабардина с соавт., в которой показаны особенности распространения данного показателя среди муниципальных образований Удмуртской Республики в период с 2018 по 2022 г. [3]. Коллективом авторов во главе с Д.О. Ермолаевым исследованы вопросы региональной эпидемиологии смертности от БСК в контексте региональной программы по ее снижению в Астраханской области. В результате указанными авторами был сформирован перечень муниципальных образований со стабильно высоким уровнем смертности [4]. Подчеркнем, что в условиях отсутствия «золотого стандарта» оценки уровня смертности от БСК в муниципальных образованиях данными авторами, в отличие от представленного исследования, в качестве эталонного значения для сравнительного анализа был выбран целевой показатель региональной программы борьбы с БСК и на этом основании проведена типологизация территорий. Применяемый в настоящем исследовании среднеобластной показатель используется как в качестве индикатора оценки эффективности управления различными видами медицинской помощи [5], так и при теоретическом анализе и обобщении результатов борьбы с отдельными видами заболеваний [14].

Настоящее исследование продолжает серию публикаций авторов, посвященных ретроспективному анализу смертности от БСК в Кемеровской области – Кузбассе. В ранее изданных работах показана динамика исследуемого показателя в указанном регионе в сравнении с общероссийскими показателями в период с 2017 по 2021 г. [15], субъектами Российской Федерации в составе Сибирского Федерального округа [8], а также проанализирована его динамика по различным нозологическим формам, включая ишемическую болезнь сердца и цереброваскулярные болезни [16]. Теоретическая новизна представленной работы видится в расширении знаний об особенностях распространения смертности от БСК в муниципальных образованиях крупного промышленного региона Сибири в период с 2015–2023 гг. с учетом агломерационного подхода регионального развития.

[5] Постановление правительства Свердловской области от 26 августа 2005 г. N 705-ПП «О санитарно-эпидемиологической обстановке в 2004 году и обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения Свердловской области». Режим доступа: https://clck.ru/3E2E8c (дата обращения 10.01.2025).

Проведенный анализ показал, что в течение исследуемого периода среднегодовые значения уровня смертности от БСК в городских и сельских территориях не имели статистически значимых различий, за исключением 2018 г. Полученный результат отличается от выводов, сделанных в исследовании А.М. Островского с соавт., в котором на основе анализа смертности населения от БСК в муниципальных образованиях Гомельской области Республики Беларусь установлено, что смертность сельского населения данной области в два раза превышала смертность городского населения [17].

В результате проведенного исследования было установлено, что в исследуемом периоде наблюдалось снижение смертности от БСК в 50% МО, в которых проживает 70,35% населения региона, в 11 МО (32,3%) определено ежегодное снижение данного показателя, а в 12 (35,2%) он был ниже среднеобластного значения. Анализ динамики изучаемого показателя в двух агломерациях показал наличие общих и частных характеристик в сравнении со среднеобластными значениями. В каждой из рассмотренных агломераций обнаружены территории-лидеры по уровню смертности от БСК. В ЮКА в МО, входящих в первую десятку рейтинга по изучаемому показателю, проживает на 2,25% меньше населения КО в сравнении с СКА. Последняя ассоциируется также с высокими показателями смертности от БСК в сравнении со среднеобластными значениями, что требует дополнительного исследования и анализа.

В ходе настоящего исследования отмечено увеличение в 2023 г. в сравнении с 2022 г. числа территорий, относящихся к красной зоне, превышавшей среднеобластные значения показателя смертности от БСК более чем на 15%, на 3% (с 44,1 до 47,1%).

Сформированные в ходе настоящего исследования группы МО КО, характеризующиеся различными значения динамики смертности от БСК, отличаются неоднородностью. Можно предположить, что данная ситуация объясняется их административным статусом в двух агломерациях, в которых процесс оказания медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, имеет разное обеспечение инфраструктурой и ресурсами. Группа с ежегодным снижением смертности от БСК, но с превышающим среднее значение по региону до 15%, требует повышенного внимания со стороны организаторов здравоохранения для принятия управленческих решений, направленных на сохранение тенденции и снижение данного показателя. Для МО области с ежегодным приростом смертности от БСК в пределах 5% актуальность этой задачи также очевидна. В группе МО особого риска, у которых ежегодный прирост смертности в пределах 5% и превышение среднеобластного уровня более чем на 15%, необходимо принимать меры срочного характера для управления процессом оказания медицинской помощи.

Сравнить полученные данные с результатами других исследований не представляется возможным в связи с отсутствием публикаций с сопоставимыми периодами исследований, включающих оценку проблемы смертности населения от БСК с учетом агломерационного подхода к развитию территорий.

Заключение

В настоящей работе впервые проанализированы различия уровня смертности от БСК населения муниципальных образований внутри субъекта РФ – крупного промышленного региона Сибири – с учетом агломерационного принципа управления. Определены муниципальные образования с высоким и низким уровнями данного показателя в динамике с 2015 по 2023 г., сформирован рейтинг территорий. Приведенная в настоящей работе типология территорий, в основу которой положены средние ежегодные значения показателя смертности от БСК внутри муниципальных образований и сравнение со среднеобластным значением, является основанием для многофакторного анализа, направленного на изучение природы различий в уровне смертности между муниципальными образованиями. Представленные результаты и выводы могут быть полезны органам управления здравоохранения на всех уровнях власти для разработки организационных решений по совершенствованию процесса оказания медицинской помощи населению.

Конфликт интересов

С.А. Макаров входит в состав редакционной коллегии журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.Н. Попсуйко заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Л. Строкольская заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Агиенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.В. Артамонова является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (№ госрегистрации 122012000364-5 от 20.01.2022).

Информация об авторах

Макаров Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией моделирования управленческих технологий отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4649-2947

Попсуйко Артем Николаевич, кандидат философских наук старший научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, специалист отдела качества федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5162-0029

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; **ORCID** 0000-0002-3493-2928

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

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

Author Information Form

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; **ORCID** 0000-0003-4649-2947

Popsuyko Artem N., PhD, Senior Researcher at the Laboratory for Modeling Management Technologies, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Quality Department Specialist, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5162-0029

Strokolskaya Irina L., PhD, Researcher at 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; **ORCID** 0000-0002-3493-2928

Agienko Alena S., Junior Research at 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; **ORCID** 0000-0001-5521-4653

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

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bastos LAVM, Bichara JLP, Nascimento GS, Villela PB, de Oliveira GMM. Mortality from diseases of the circulatory system in Brazil and its relationship with social determinants focusing on vulnerability: an ecological study. BMC Public Health. 2022;22(1):1947. https://doi.org/10.1186/s12889-022-14294-3.

2. Черных Е. А. Динамика смертности от болезней системы кровообращения в Воронежской области. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021;9(4):533-542. https://doi.org/10.23888/HMJ202194533-542.

3. Шабардин А.М., Попов А.В., Ваньков Д.В., Башенина Е.Л. Заболеваемость, смертность от болезней системы кровообращения взрослого населения городской и сельской местности. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2024;1:41-48.

4. Ермолаев Д.О., Ермолаева Ю.Н. Региональные особенности смертности от болезней системы кровообращения в контексте региональной программы по снижению сердечно-сосудистой смертности. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2021;23(8):21-27. http://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-8-21-27.

5. Карпова О.Б., Загоруйченко А.А. Проблемы заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения взрослого населения в Сибирском федеральном округе. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А.Семашко. 2023;2:89-94. https://doi.org/10.25742/NRIPH.2023.02.013.

6. Шабашев В.А., Барыльников В.В., Медведев Б.Н., Салихов В.А. Исследование особенностей Северо-кузбасской и Южно-кузбасской агломераций для обоснования условий перспективного развития региона. Вестник Томского государственного университета. Экономика. 2017;38:73-81. https://doi.org/10.17223/19988648/38/7.

7. Середюк И.В., Корчагина И.В. Агломерация как стратегический трек развития региона: перспективы и ограничения. Стратегирование: теория и практика. 2023;3(4):379-392. https://doi.org/10.21603/2782-2435-2023-3-4-379-392.

8. Седых Д.Ю., Барбараш О.Л., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Отдельные показатели общественного здоровья в Сибирском федеральном округе, влияние COVID-19. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2023;69(5):3. https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-5-3.

9. Будаев Б.С., Кицул И.С., Тармаева И.Ю., Богданова О.Г. Анализ показателей заболеваемости и смертности населения от болезней системы кровообращения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021;29(4):865-870 https://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-4-865-870.

10. Дуйсембаева А.Н., Борщук Е.Л. Особенности заболеваемости болезнями системы кровообращения и смертности от них среди населения Оренбургской области. Оренбургский медицинский вестник. 2021;9(4):50-52.

11. Османов Э.М., Решетников А.В., Гусейнова З.Г., Акаев Т.М., Омаров М.А., Маньяков Р.Р. Анализ показателей заболеваемости и смертности населения Тамбовской области от болезней системы кровообращения за 2012-2021 гг. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2023;69(6):8. https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-6-8.

12. Левашов С.Ю., Волкова Э.Г. Региональные аспекты 20-летнего мониторинга показателей смертности населения от болезней системы кровообращения в возрасте 65 лет и старше. Кардиологический вестник. 2022;17(2-2):130. https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2021160225

13. Ященко С.Г., Козуля С.В., Рыбалко С.Ю., Бутырская И.Б. Болезни системы кровообращения в республике Крым: заболеваемость, смертность, экономические потери. Таврический медико-биологический вестник. 2019;22(3):78-85.

14. Важенин А.В., Доможирова А.С., Шепелев В.А., Москвичева М.Г., Доксов Д.В., Шевченко В.Н. Пути эффективного управления онкологической ситуацией (на модели Челябинской области). Медицинская наука и образование Урала. 2008;9(2):28-30.

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

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

17. Островский А.М., Коляда И.Н. Анализ смертности населения Гомельской области вследствие болезней системы кровообращения в 2009-2019 гг. Кардиология в Беларуси. 2022;14(6):792-802. https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.6.008.

REFERENCES

1. Bastos LAVM, Bichara JLP, Nascimento GS, Villela PB, de Oliveira GMM. Mortality from diseases of the circulatory system in Brazil and its relationship with social determinants focusing on vulnerability: an ecological study. BMC Public Health. 2022;22(1):1947. https://doi.org/10.1186/s12889-022-14294-3

2. Chernykh E. A. Dynamics of mortality from diseases of the circulatory system in the Voronezh region. Science of the Young (Eruditio Juvenium). 2021;9(4):533-542. (In Russ.) https://doi.org/10.23888/HMJ202194533-542.

3. Shabardin A.M., Popov A.V., Vankov D.V., Bashenina E.L. Morbidity and mortality from diseases of the circulatory system of the adult population in urban and rural areas. Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples. 2024;1:41-48. (In Russ.)

4. Ermolaev D.O., Ermolaeva Yu.N. Regional features of deaths from cardiovascular diseases in the context of regional program to reduce cardiovascular mortality. Medical & pharmaceutical journal "Pulse". 2021;23(8):21-27. http://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-8-21-27. (In Russ.)

5. Karpova O. B., Zagoruychenko A.A. Problems of morbidity and mortality from diseases of the circulatory system of the adult population in the Siberian Federal District. Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health. 2023;(2):89–94. (In Russ.). https://doi.org/10.25742/NRIPH.2023.02.013

6. Shabashev V.A., Barylnikov V.V., Medvedev B.N., Salikhov V.A. Issledovanie osobennostej Severo-Kuzbasskoj i Juzhno-Kuzbasskoj aglomeracij dlja obosnovanija uslovij perspektivnogo razvitija regiona [Investigation of the North and South Kuzbass agglomerations features to justify conditions for region long-term development]. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Ekonomika – Tomsk State University Journal of Economics, 2017, no 38, pp. 73–81. https://doi.org/10.17223/19988648/38/7 (In Russ.)

7. Seredyuk IV, Korchagina IV. Agglomeration as a Strategic Track for the Regional Development: Prospects and Limitations. Strategizing: Theory and Practice. 2023;3(4):379–392. (In Russ.) https://doi.org/10.21603/2782-2435-2023-3-4-379-392

8. Sedykh DYu, Barbarash OL, Indukaeva EV, Artamonova GV. Selected public health indicators in the Siberian Federal District, the impact of COVID-19. Social'nye aspekty zdorov'a naselenia [serial online] 2023; 69(5):3. Available from: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1522/30/lang,ru/. DOI: 10.21045/2071-5021-2023-69-5-3 (In Russ.)

9. Budaev B. S., Kitsul I. S., Tarmaeva I. Yu., Bogdanova O. G. The analysis of morbidity and mortality of population because of diseases of blood circulation system. Problemi socialnoi gigieni, zdravookhranenia i istorii meditsini. 2021;29(4):865—870 (In Russ.). DOI: http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-4-865-870

10. Duisembaeva A.N., Borshchuk E.L. Features of morbidity from diseases of the circulatory system and mortality from them among the population of the Orenburg region Orenburg Medical Bulletin. 2021. Vol. 9. No. 4 (36). P. 50-52. (In Russ.).

11. Osmanov E.M., Reshetnikov A.V., Guseinova Z.G., Akaev T.M., Omarov M.A., Manyakov R.R. Analysis of morbidity and mortality from cardiovascular diseases in the Tambov region in 2012-2021. Social'nye aspekty zdorov'a naselenia [serial online] 2023; 69(6):8. Available from: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1549/27/lang,ru/. DOI: 10.21045/2071-5021-2023-69-6-8 (In Rus)

12. Levashov S.Yu., Volkova E.G. Regional aspects of 20-year monitoring of mortality rates from circulatory diseases in the population aged 65 years and older. Cardiological Bulletin. 2022. Vol. 17. No. 2-2. P. 130 (In Russ.) https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2021160225

13. Yashchenko S.G., Kozulya S.V., Rybalko S.Yu., Butyrskaya I.B. Diseases of the circulatory system in the Republic of Crimea: morbidity, mortality, economic losses. Tavricheskiy Medico-Biological Bulletin. 2019. Vol. 22. No. 3. P. 78-85. (In Russ.)

14. Vazhenin A.V., Domozhirova A.S., Shepelev V.A., Moskvicheva M.G., Doksov D.V., Shevchenko V.N. Ways of effective management of the oncological situation (on the model of the Chelyabinsk region). Medical Science and Education of the Urals. 2008;9(2):28-30.

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

16. Makarov S.A., Maksimov S.A., Shapovalova E.B., Stryapchev D.S., Artamonova G.V. Mortality From Circulatory System Diseases In The Kemerovo Region And The Russian Federation In 2000–2016. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(2):6-11. (In Russ.) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-2-6-11

17. Ostrovsky A.M., Kolyada I.N. Analysis of mortality of the population of the Gomel region due to diseases of the circulatory system in 2009-2019. Cardiology in Belarus. 2022;14(6):792-802. https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.6.008.

Для цитирования: *Макаров С.А., Попсуйко А.Н., Строкольская И.Л., Агиенко А.С., Артамонова Г.В. Анализ территориальных особенностей уровня смертности от болезней системы кровообращения внутри субъекта РФ в 2015–2023 гг. (на примере Кемеровской области – Кузбасса). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 99-109. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-99-109*

To cite: *Makarov S.A., Popsuiko A.N., Strokolskaya I.L., Ageenko A.S., Artamonova G.V. Analysis of territorial features of mortality rates from cardiovascular diseases within the subject of the Russian Federation in 2015-2023 (using the example of the Kemerovo region-Kuzbass). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 99-109. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-99-109*

УДК 616-092.6
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-110-126

СРАВНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ФОРМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ МОНООКСИДА АЗОТА У ГИПЕР- И НОРМОТЕНЗИВНЫХ КРЫС

Л.А. Богданов, Е.А. Кондратьев, В.А. Кошелев, Р.А. Мухамадияров, А.Ю. Каноныкина, А.И. Лазебная, А.Е. Тюрина, А.Г. Кутихин

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

Основные положения

• Эндотелий интимы аорты и периаортальной жировой ткани имеет различный профиль распределения фосфорилированных форм eNOS.

• Эндотелий интимы аорты гипертензивных крыс линии НИСАГ характеризуется повышением экспрессии форм eNOS с активирующим фосфорилированием, а эндотелий микрососудов периаортальной жировой ткани – повышением экспрессии форм eNOS с ингибирующим фосфорилированием.

• Эндотелий микрососудов периаортальной жировой ткани имеет более высокую экспрессию общей фракции eNOS и ее фосфорилированных форм в сравнении с эндотелием интимы аорты.

Цель	Изучить экспрессию эндотелиальной синтазы монооксида азота (eNOS) и ее модифицированных форм в эндотелии интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани гипер- и нормотензивных крыс.
Материалы и методы	В исследование были включены самцы гипертензивных крыс линии НИСАГ (n = 12) и нормотензивных крыс линии Wistar (n = 12) в возрасте 4 мес. После подготовки криосрезов нисходящей аорты проводили иммуногистохимическое окрашивание различными антителами к eNOS и фосфорилированным формам eNOS (Ser117, Thr495, Ser632, Ser1177). После оцифровки препаратов на слайд-сканере выполняли полуколичественный анализ интенсивности иммуногистохимического сигнала в эндотелии интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани в программе ImageJ. Статистический анализ проводили при помощи критерия Манна – Уитни (при сравнении экспрессии в эндотелии гипер- и нормотензивных крыс) и критерия Уилкоксона (при сравнении экспрессии в эндотелии интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани).
Результаты	Эндотелий интимы аорты и периаортальной жировой ткани гипертензивных крыс НИСАГ характеризовался тенденцией повышения экспрессии общей фракции eNOS независимо от применяемого антитела (хотя паттерн окрашивания при использовании различных антител несколько отличался). В эндотелии интимы аорты гипертензивных крыс отмечено статистически значимое повышение экспрессии форм eNOS, фосфорилированных в позициях Ser632 и Ser1177 (активирующее фосфорилирование), а в эндотелии микрососудов периаортальной жировой ткани – статистически значимое повышение экспрессии общей фракции eNOS (при оценке одним из антител) и форм eNOS, фосфорилированных в позициях Ser117, Thr495 (ингибирующее фосфорилирование) и Ser632 (активирующее фосфорилирование). Экспрессия общей фракции eNOS и всех ее фосфорилированных форм в эндотелии микрососудов периаортальной жировой ткани была статистически значимо выше, чем в эндотелии интимы аорты.
Заключение	В сравнении с нормотензивными крысами Wistar гипертензивные крысы НИСАГ характеризовались повышением экспрессии различных фосфорилированных форм eNOS в эндотелии интимы аорты (где преобладали формы, повышающие активность eNOS) и эндотелии микрососудов периаортальной

Для корреспонденции: *Лев Александрович Богданов, bogdanovleone@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Leo A. Bogdanov, bogdanovleone@gmail.com; 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

жировой ткани (где преобладали формы, снижающие активность eNOS). В сравнении с эндотелием интимы аорты эндотелий микрососудов периаортальной жировой ткани демонстрировал повышенную экспрессию как общей фракции eNOS, так и ее фосфорилированных форм.

Ключевые слова Артериальная гипертензия • Эндотелиальные клетки • Дисфункция эндотелия • Гипертензивные крысы • Нормотензивные крысы • Эндотелиальная NO-синтаза • Фосфорилирование eNOS

Поступила в редакцию: *13.02.2025;* ***поступила после доработки:*** *02.03.2025;* ***принята к печати:*** *14.04.2025*

COMPARISON OF MODIFIED ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE FORMS IN HYPERTENSIVE AND NORMOTENSIVE RATS

L.A. Bogdanov, E.A. Kondratiev, V.A. Koshelev, R.A. Mukhamadiyarov, A.Yu. Kanonykina, A.I. Lazebnaya, A.E. Tyurina, A.G. Kutikhin

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

Highlights

• Aortic endothelial cells and perivascular endothelial cells have distinct distribution of phosphorylated forms of endothelial nitric oxide synthase (eNOS)

• In hypertensive rats, aortic endothelial cells have increased levels of activated eNOS (Ser632 and Ser1177) whilst perivascular endothelial cells have elevated levels of inhibited eNOS (Ser117 and Thr495).

• Perivascular endothelial cells have increased levels of total and phosphorylated eNOS in comparison with aortic endothelial cells.

Aim To study the expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and its modified forms in the aortic endothelial cells and perivascular endothelial cells in hypertensive and normotensive rats.

Methods The study included 12 male hypertensive ISIAH rats and 12 male normotensive Wistar rats at the 4 months of age. Following the cryosectioning, we performed an immunohistochemical staining of descending aorta using different antibodies to total eNOS and to phosphorylated eNOS (Ser117, Thr495, Ser632, Ser1177). Next, we scanned the whole slide images and conducted a semi-quantitative analysis of immunohistochemical signal in the aortic endothelial cells and perivascular endothelial cells using ImageJ software. Statistical analysis was carried out by Mann–Whitney U-test (when comparing eNOS expression in the endothelium of hypertensive and normotensive rats) and Wilcoxon matched-pairs signed-rank test (when comparing eNOS expression in the aortic endothelial cells and perivascular endothelial cells).

Results Aortic endothelial cells and perivascular endothelial cells of hypertensive rats tended to the increase in total eNOS regardless of the antibody, although the staining pattern differed across the antibodies. Aortic endothelial cells of hypertensive rats had higher expression of eNOS phosphorylated at Ser632 and Ser1177 sites (activating phosphorylation) whereas perivascular endothelial cells displayed elevated levels of eNOS phosphorylated at Ser117 and Thr495 (inhibiting phosphorylation) and Ser632 (activating phosphorylation). Expression of total and phosphorylated eNOS in perivascular endothelial cells was significantly higher than in the aortic endothelial cells.

Conclusion In comparison with normotensive Wistar rats, hypertensive ISIAH rats are characterised by an increased expression of activated eNOS in the aortic endothelial cells (Ser632 and Ser1177 phosphorylation) and by an elevated expression of inhibited eNOS (Ser117 and Thr395 phosphorylation) in the perivascular endothelial cells. Perivascular endothelial cells have a higher expression of total and phosphorylated eNOS than aortic endothelial cells.

Keywords Arterial hypertension • Endothelial cells • Endothelial dysfunction • Hypertensive rats • Normotensive rats • Endothelial nitric oxide synthase • eNOS phosphorylation

Received: *13.02.2025;* ***received in revised form:*** *02.03.2025;* ***accepted:*** *14.04.2025*

Список сокращений

ЭК – эндотелиальные клетки
eNOS – эндотелиальная синтаза монооксида азота
NO – монооксид азота

Введение

Дисфункция эндотелия представляет собой типовой патологический процесс, характеризующийся нарушением вазоактивности или потерей атромбогенности эндотелиальных клеток (ЭК) и/или их провоспалительной активацией [1, 2]. Важность роли дисфункции ЭК в патологической физиологии объясняется: 1) их непосредственным контактом с циркулирующей кровью; 2) незаменимостью для формирования новых кровеносных и лимфатических сосудов (ангио- и лимфангиогенеза); 3) чрезвычайно большим количеством ЭК (по различным оценкам, от 1 до 60 триллионов), обусловливающим значительное количество выделяемых ими молекул; 4) широким спектром ангиокринных молекул, выделяемых в местный и системный кровоток и непосредственно влияющих на определяемый гладкомышечными клетками сосудистый тонус и функционирование других внутренних органов (к примеру, почек и печени); 5) связи провоспалительных цитокинов с развитием хронического низкоинтенсивного стерильного системного воспаления, являющегося одной из биохимических основ патологического старения организма (несоответствия биологического возраста хронологическому) и синдрома старческой астении [1, 2].

Диагностика дисфункции эндотелия может осуществляться при помощи двух подходов. Первый из них основан на применении циркулирующих маркеров, предоставляющих возможность неинвазивной детекции в сыворотке крови пациентов с различными патологиями при помощи рутинного иммуноферментного анализа, но требующих при этом масштабной валидации (то есть определения чувствительности и специфичности) в различных клинических сценариях [3]. Второй подход основан на использовании внутриклеточных маркеров, обладающих наивысшей степенью специфичности в силу возможности прямой иммуногистохимической детекции и имеющих потенциальную ценность при моделировании различных патологических процессов на лабораторных животных, а также при доклинических испытаниях эффективности фармакологических вмешательств [4].

Классическим фенотипом дисфункции эндотелия является вазоспастическая дисфункция, при которой происходит нарушение баланса между выделяемыми ЭК в системный кровоток вазоконстрикторами и вазодилататорами, что приводит к развитию вазоспастической дисфункции эндотелия [5], сопровождается повышением сосудистого тонуса и развитием артериальной гипертензии [6, 7] и в конечном счете способствует развитию атеросклероза [8]. Одним из наиболее мощных вазодилататоров является монооксид азота (NO), синтезируемый из L-аргинина и молекулярного кислорода (O2) эндотелиальной синтазой монооксида азота (eNOS) при участии NADPH и тетрагидробиоптерина [9]. Активность данной химической реакции в значительной степени определяется посттрансляционными модификациями eNOS [10, 11]. Фосфорилирование eNOS в различных сайтах способно активировать (Ser632 [12] и Ser1177 [13, 14]) или ингибировать активность этого фермента (Ser117 [15–17] и Thr495 [13, 14]), что приводит к увеличению или уменьшению биосинтеза NO соответственно. С учетом значимости этого процесса для адекватной вазодилатации и физиологического функционирования эндотелия и общий уровень eNOS, и уровень ее фосфорилированных форм (в том числе относительное содержание форм с активирующими и форм с ингибирующими фосфорилированными формами) могут быть рассмотрены в качестве непосредственных маркеров вазоспастической дисфункции эндотелия при прямом иммуногистохимическом окрашивании.

Следует отметить, что в стандартных статических условиях культивирования *in vitro* культуры ЭК характеризуются невысокой экспрессией eNOS и кодирующего этот фермент гена NOS3 [18]. *In vivo* экспрессия eNOS в значительной степени определяется типом и скоростью потока [19, 20], что позволяет предположить определенные различия в регуляции активности eNOS в макро- и микрососудистом эндотелии (в том числе за счет различного соотношения фосфорилированных форм). Помимо биомеханических параметров экспрессия eNOS также определяется полом [21], возрастом [22] и массой тела [23], что требует учитывать эти параметры при моделировании различных патологических процессов и при тестировании безопасности и эффективности фармакологических вмешательств, направленных на коррекцию артериального давления.

Целью данного исследования было сравнительное иммуногистохимическое исследование экспрессии общей фракции eNOS и ее фосфорилированных форм (ингибирующих фосфорилирование модификаций Ser117, Thr495 и активирующих фосфорилирование модификаций Ser632 и Ser1177) в эндотелии аорты и периаортальной жировой ткани гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar, идентичных по полу, возрасту и массе тела.

Материалы и методы

Для иммуногистохимического анализа нормального и дисфункционального эндотелия использованы нисходящие сегменты аорты, извлеченные из 12 гипертензивных самцов крыс линии НИСАГ (масса тела ~300 г, возраст ~4 мес.), полученных из вивария ИЦиГ СО РАН, и 12 нормотензивных самцов крыс линии Wistar (масса тела ~300 г, возраст ~4 мес.), полученных из вивария отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ. Животные были распределены по полипропиленовым клеткам (по две крысы в клетке, крысы разных линий содержались отдельно), клетки были выстланы деревянной щепой. Животные имели неограниченный доступ к воде и пище. В течение всего времени эксперимента поддерживали стандартные условия температурного режима (24 ± 1°C), относительную влажность (55 ± 10%) и 12-часовые циклы смены света и темноты. Контроль состояния здоровья всех крыс проводили ежедневно. Показатели систолического артериального давления у крыс линии НИСАГ представлены в *таблице*. У крыс линии Wistar систолическое артериальное давление не измеряли.

Исследование выполнено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1986). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол заседания ЛЭК № 7 от 16.09.2024).

Образцы нисходящей аорты крыс обеих линий были получены после эвтаназии животных с применением углекислого газа (CO_2). Иссеченную аорту немедленно замораживали в цилиндрических формах, заполненных матричной средой для криотомии Tissue-Tek (4583, Sakura, Япония), путем погружения в сосуд Дьюара с жидким азотом. До востребования образцы хранили в морозильной камере при –80 °C. Серийные криосрезы (по 25 предметных стекол в серии) толщиной 3 мкм, равномерно распределенные по всей длине извлеченного нисходящего сегмента аорты (по 8 срезов на стекло), готовили с использованием криотома CryoStar NX50 (Thermo Fisher Scientific, США). До этапа окрашивания стекла с криосрезами хранили в пластиковых контейнерах при –80 °C (то есть в условиях хранения цельных сегментов тканей до подготовки криосрезов).

Для иммуногистохимического окрашивания срезы нисходящего отдела аорты фиксировали и пермеабилизировали в ледяном ацетоне (−20 °C) в течение 10 мин, затем высушивали на воздухе в течение 10 мин и промывали в трех сменах фосфатно-солевого буфера (В-60201, ООО «Компания Пущинские лаборатории», Россия) с pH 7,4. После этого срезы подвергали иммуногистохимическому окрашиванию с использованием набора Novolink Polymer Detection System (RE7150-CE, Leica Biosystems, Германия) согласно протоколу производителя:

1. Блокировали эндогенную пероксидазу путем инкубации срезов в реактиве из набора Peroxidase Block в течение 5 мин во влажной закрытой камере при комнатной температуре.
2. Промывали срезы в двух сменах фосфатно-солевого буфера с pH 7,4.
3. Проводили блокировку неспецифического связывания антител с использованием реактива из набора Protein Block в течение часа во влажной закрытой камере при комнатной температуре.
4. В качестве первичных антител использовали кроличьи антитела компаний Sunlong Biotech (КНР), ABclonal Biotechnology (КНР) и Thermo Fisher Scientific (США), разведенные в 1% фосфатно-солевом растворе с pH 7,4 бычьего сывороточного альбумина (P091E, НПП «ПанЭко», Россия). Указанные антитела таргетировали эндотелиальную NO-синтазу (eNOS, SL20608R, разведение 1:100; PA3031A, 1:100; A20985, 1:50), а также фосфорилированные формы эндотелиальной NO-синтазы в позициях серин-117 (SL13072R, 1:100), треонин-495 (SL3731R, 1:100), серин-632 (SL13074R, 1:100) и серин-1177 (SL3447R, 1:100). Инкубацию срезов с первичными антителами проводили в течение 16 ч во влажной закрытой камере в холодильнике при +4 °C.
5. Промывали срезы в трех сменах фосфатно-солевого буфера с pH 7,4.
6. Выполняли инкубацию срезов с реактивом из набора Novolink Polymer, содержащим вторичные антитела против кролика, конъюгированные с пероксидазой хрена, в течение часа во влажной закрытой камере при комнатной температуре.

Показатели систолического артериального давления у крыс линии НИСАГ, измеренные методом хвостовой плетизмографии
Systolic blood pressure values in ISIAH rats assessed using tail-cuff plethysmography

Крысы НИСАГ / ISIAH rats	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10	№ 11	№ 12
Систолическое артериальное давление / Systolic blood pressure	181	188	203	189	180	204	173	176	173	171	175	179

7. Промывали срезы в трех сменах фосфатно-солевого буфера с pH 7,4.

8. Проводили инкубацию в 0,087% растворе 3,3'-диаминобензидина из набора в течение 2 мин.

9. Промывали срезы в бидистиллированной воде в течение 5 мин.

10. Контрастировали ядра гематоксилином Джилла (05-002, ООО «ЭргоПродакшн», Россия) в течение 10 мин.

11. Проводили подсинение срезов в проточной водопроводной воде в течение 5 мин.

12. Срезы обезвоживали в трех сменах 95% этанола путем многократного погружения.

13. Препараты просветляли в заменителе ксилола на основе лимонена (X0053, Diapath, Италия) в течение 3 мин.

14. Срезы заключали под покровное стекло в монтирующую среду на основе лимонена (030400, Diapath, Италия).

Готовые микропрепараты были оцифрованы с использованием сканирующего устройства для предметных стекол Leica Aperio AT2 (Leica Biosystems, Германия) при стандартных настройках и увеличении ×200. Полученные цифровые изображения были сегментированы на отдельные фрагменты (обзорный снимок аорты, снимки эндотелия интимы аорты на увеличениях ×200 и ×600 и снимки эндотелия периаортальной жировой ткани на увеличениях ×200 и ×600) с использованием программного обеспечения SlideViewer (3DHISTECH, Венгрия). Для полуколичественного анализа интенсивности положительного хромогенного сигнала в эндотелии интимы аорты и эндотелии периаортальной жировой ткани использовали программное обеспечение ImageJ (National Institutes of Health, США). Области, содержащие эндотелий, размечали вручную; далее выполняли бинаризацию с использованием плагина Colour Deconvolution, что позволяло выделить соответствующий окрашиванию 3,3'-диаминобензидином сигнал. Затем с помощью инструмента Threshold вручную устанавливали минимальный порог интенсивности хромогенного сигнала. В качестве основного анализируемого параметра использовали среднюю интенсивность (mean).

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). С учетом относительно малого числа наблюдений (не превышающего 24) распределение во всех случаях было принято отличным от нормального, вследствие чего в исследовании были применены исключительно критерии непараметрической статистики. Данные были представлены в виде медианы, межквартильного интервала (25-го и 75-го процентилей), а также минимального и максимального значений. Сравнение между двумя группами проводили по критерию Манна – Уитни (для независимых групп) и критерия Уилкоксона (для парных измерений). Значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

При анализе экспрессии общей фракции eNOS у гипертензивных крыс НИСАГ в сравнении с нормотензивными крысами Wistar выявлено незначительное повышение экспрессии данного фермента в эндотелии интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани (рис. 1–6), которое достигло статистической значимости лишь при анализе эндотелия микрососудов периаортальной жировой ткани и лишь при использовании антитела PA30312A (Thermo Fisher Scientific (США), $p = 0,0205$, рис. 3, 4). Экспрессия eNOS была статистически значимо выше в эндотелии микрососудов периаортальной жировой ткани по сравнению с эндотелием интимы аорты при окрашивании двумя ан-

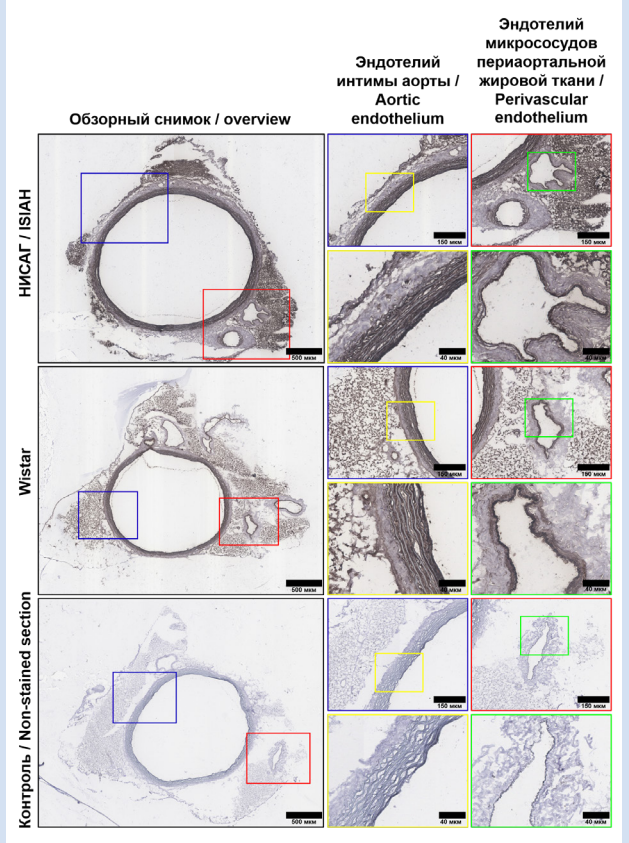


Рисунок 1. Иммуногистохимическое окрашивание аорты гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar для выявления эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в эндотелиальных клетках интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани с использованием антитела к eNOS (A20985, ABclonal Biotechnology) с дополнительным контрастированием ядер гематоксилином Джилла. Репрезентативные изображения

Figure 1. Immunohistochemical staining of the aorta of hypertensive (ISIAH) and normotensive (Wistar) rats to detect total endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in aortic and perivascular endothelial cells using the respective antibody (A20985, ABclonal Biotechnology). Nuclei are counterstained using Gill's hematoxylin. Representative images

тителями из трех (A20985, ABclonal Biotechnology (США), p = 0,0425, рис. 1, 2; PA30312A, Thermo Fisher Scientific (США), p = 0,0035, рис. 3, 4), при этом при окрашивании третьим антителом (SL20608R, Sunlong Biotech, КНР) данная тенденция также наблюдалась, однако статистической значимости не достигала (p = 0,111, рис. 5, 6).

Далее определена экспрессия различных фосфорилированных форм eNOS. При анализе фосфорилирования eNOS по сайтам, ингибирующим активность данного фермента (Ser117 и Thr495), у гипертензивных крыс НИСАГ в сравнении с нормотензивными крысами Wistar было выявлено повышение экспрессии фосфорилированной в позиции серин-117 формы eNOS в эндотелии микрососудов периаортальной жировой ткани (p = 0,4449, рис. 7, 8) и в среднем в эндотелии интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани (p = 0,0242, см. рис. 7, 8), хотя отдельно в эндотелии интимы аорты данное увеличение не достигло статистической значимости (p = 0,178, см. рис. 7, 8). Кроме того, в эндотелии микрососудов периаортальной жировой ткани гипертензивных крыс НИСАГ наблюдалось повышение экспрессии фосфорилированной в позиции Thr495 формы eNOS (p = 0,0145), однако данное наблюдение не было характерным для эндотелия интимы аорты (p = 0,755). Эндотелий микрососудов периаортальной жировой ткани характеризовался устойчивым повышением фосфорилирования eNOS в ингибирующих сайтах (Ser117, p = 0,0002, см. рис. 7, 8; Thr495, p = 0,0001, рис. 9, 10), в особенности Thr495 (где различие в интенсивности окрашивания достигало полутора раз, см. рис. 9, 10).

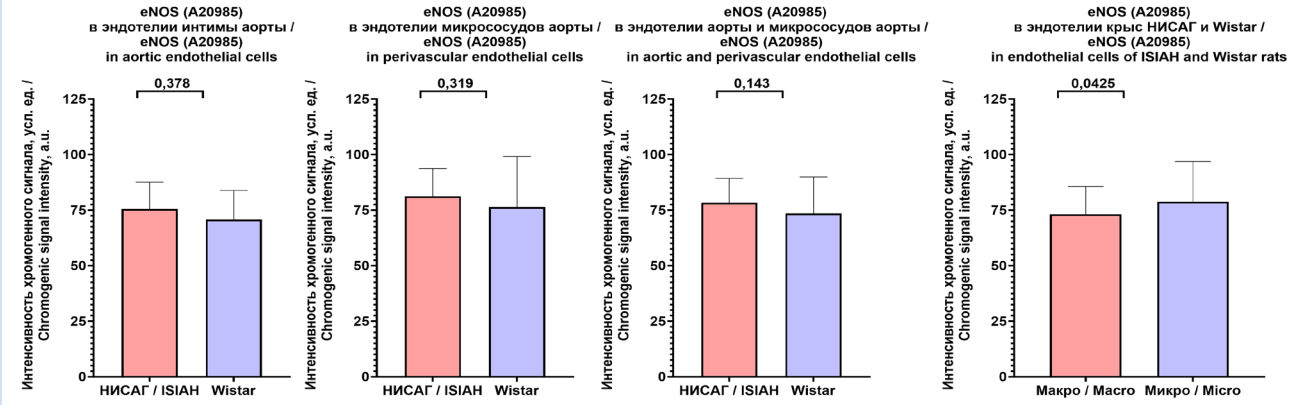


Рисунок 2. Полуколичественный анализ интенсивности хромогенного сигнала при иммуногистохимическом окрашивании эндотелиальных клеток интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar с использованием антитела к эндотелиальной NO-синтазе (eNOS, A20985, ABclonal Biotechnology). Для крайнего правого графика использован критерий Уилкоксона, для остальных графиков – критерий Манна – Уитни. Значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу p указаны над графиками

Figure 2. Semi-quantitative analysis of immunohistochemical signal in aortic and perivascular endothelial cells of hypertensive (ISIAH) and normotensive (Wistar) rats. Staining against total eNOS (A20985, ABclonal Biotechnology). Right bar graph: Wilcoxon matched-pairs signed-rank test; other bar graphs: Mann–Whitney U test. *P* values are indicated above the bars

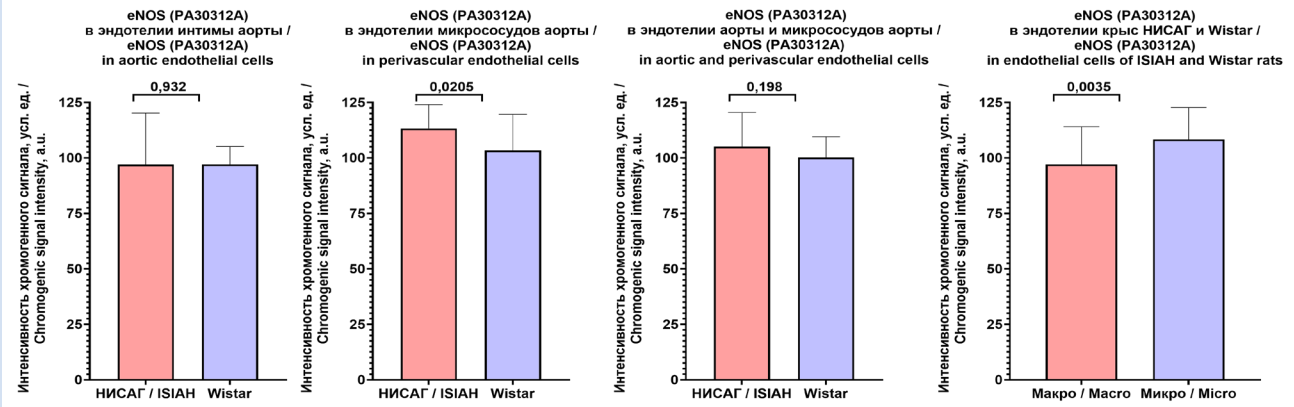


Рисунок 4. Полуколичественный анализ интенсивности хромогенного сигнала при иммуногистохимическом окрашивании эндотелиальных клеток интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar с использованием антитела к эндотелиальной NO-синтазе (eNOS, PA30312A, Thermo Fisher Scientific). Для крайнего правого графика использован критерий Уилкоксона, для остальных графиков – критерий Манна – Уитни. Значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу p указаны над графиками

Figure 4. Semi-quantitative analysis of immunohistochemical signal in aortic and perivascular endothelial cells of hypertensive (ISIAH) and normotensive (Wistar) rats. Staining against total eNOS (PA30312A, Thermo Fisher Scientific). Right bar graph: Wilcoxon matched-pairs signed-rank test; other bar graphs: Mann–Whitney U test. *P* values are indicated above the bars

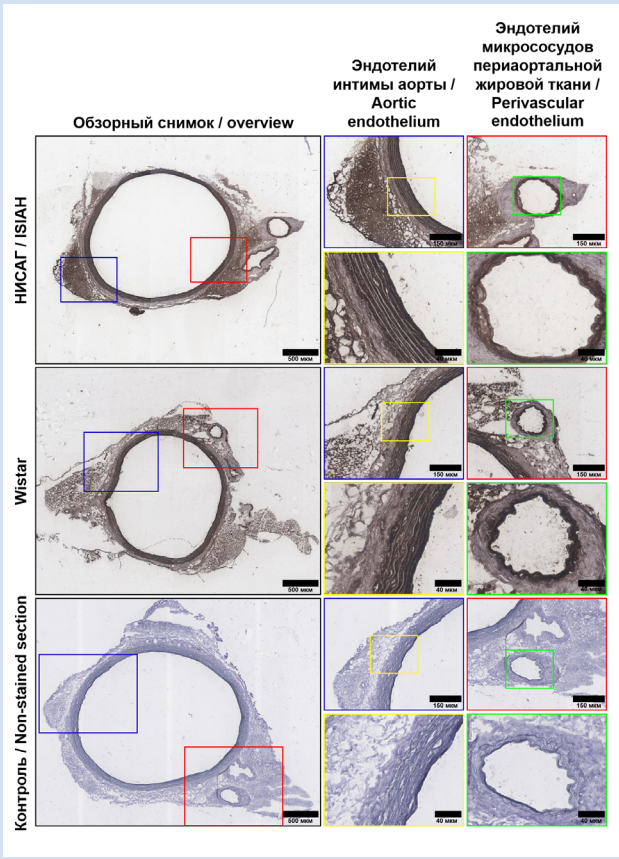


Рисунок 3. Иммуногистохимическое окрашивание аорты гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar для выявления эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в эндотелиальных клетках интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани с использованием антитела к eNOS (PA30312A, Thermo Fisher Scientific) с дополнительным контрастированием ядер гематоксилином Джилла. Репрезентативные изображения

Figure 3. Immunohistochemical staining of the aorta of hypertensive (ISIAH) and normotensive (Wistar) rats to detect total endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in aortic and perivascular endothelial cells using the respective antibody (PA30312A, Thermo Fisher Scientific). Nuclei are counterstained using Gill's hematoxylin. Representative images

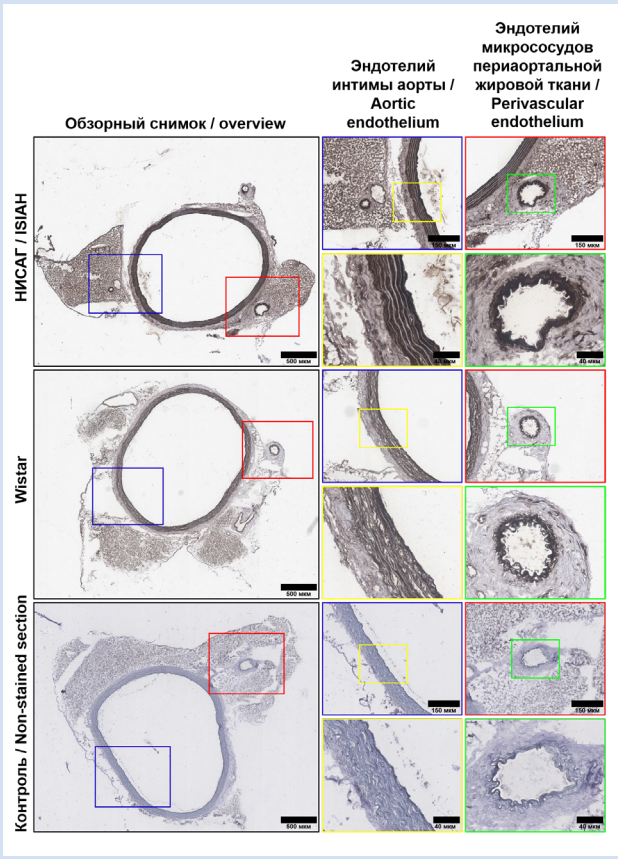


Рисунок 5. Иммуногистохимическое окрашивание аорты гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar для выявления эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в эндотелиальных клетках интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани с использованием антитела к eNOS (SL20608R, Sunlong Biotech) с дополнительным контрастированием ядер гематоксилином Джилла. Репрезентативные изображения

Figure 5. Immunohistochemical staining of the aorta of hypertensive (ISIAH) and normotensive (Wistar) rats to detect total endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in aortic and perivascular endothelial cells using the respective antibody (SL20608R, Sunlong Biotech). Nuclei are counterstained using Gill's hematoxylin. Representative images

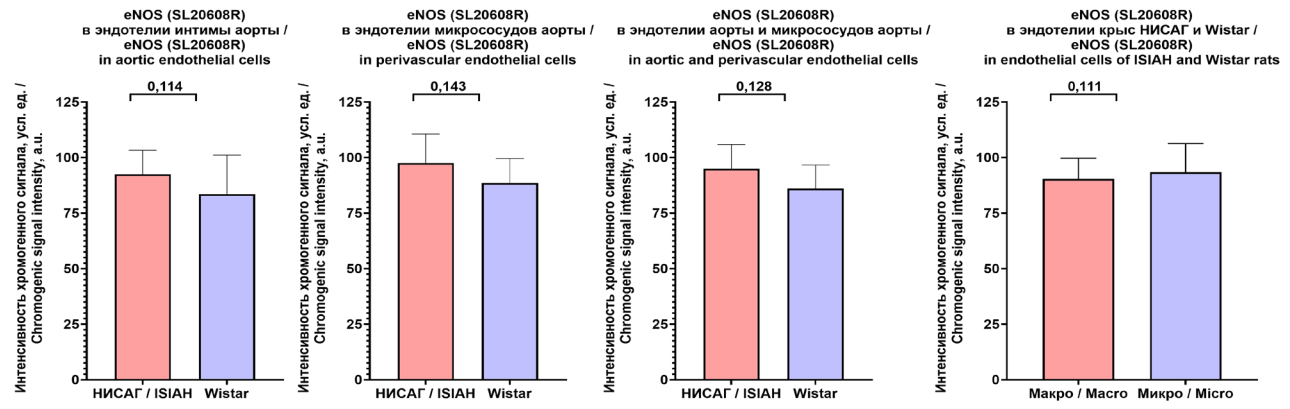


Рисунок 6. Полуколичественный анализ интенсивности хромогенного сигнала при иммуногистохимическом окрашивании эндотелиальных клеток интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar с использованием антитела к эндотелиальной NO-синтазе (eNOS, SL20608R, Sunlong Biotech). Для крайнего правого графика использован критерий Уилкоксона, для остальных графиков – критерий Манна – Уитни. Значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу p указаны над графиками

Figure 6. Semi-quantitative analysis of immunohistochemical signal in aortic and perivascular endothelial cells of hypertensive (ISIAH) and normotensive (Wistar) rats. Staining against total eNOS (SL20608R, Sunlong Biotech). Right bar graph: Wilcoxon matched-pairs signed-rank test; other bar graphs: Mann–Whitney U test. *P* values are indicated above the bars

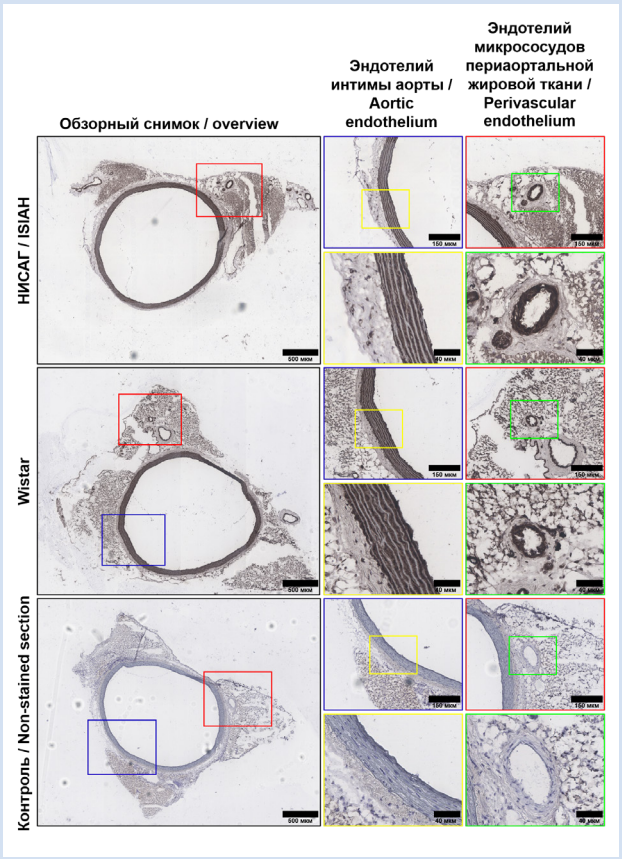


Рисунок 7. Иммуногистохимическое окрашивание аорты гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar для выявления фосфорилированной формы эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в позиции серин-117 в эндотелиальных клетках интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани с использованием соответствующего антитела с дополнительным контрастированием ядер гематоксилином Джилла. Репрезентативные изображения

Figure 7. Immunohistochemical staining of the aorta of hypertensive (ISIAH) and normotensive (Wistar) rats to detect phosphorylated endothelial nitric oxide synthase (eNOS) at Ser117 position in aortic and perivascular endothelial cells using the respective antibody. Nuclei are counterstained using Gill's hematoxylin. Representative images

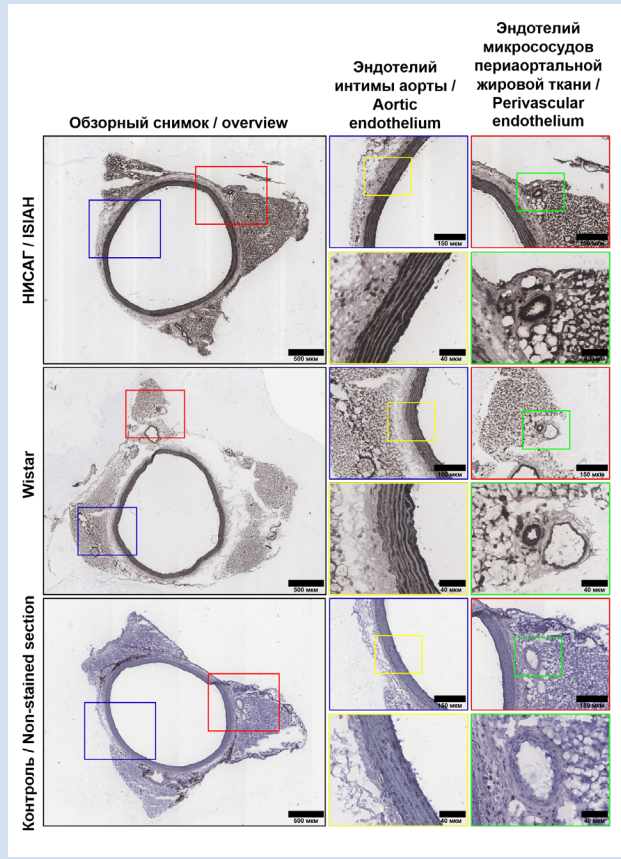


Рисунок 9. Иммуногистохимическое окрашивание аорты гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar для выявления фосфорилированной формы эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в позиции треонин-495 в эндотелиальных клетках интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани с использованием соответствующего антитела с дополнительным контрастированием ядер гематоксилином Джилла. Репрезентативные изображения

Figure 9. Immunohistochemical staining of the aorta of hypertensive (ISIAH) and normotensive (Wistar) rats to detect phosphorylated endothelial nitric oxide synthase (eNOS) at Thr495 in aortic and perivascular endothelial cells using the respective antibody. Nuclei are counterstained using Gill's hematoxylin. Representative images

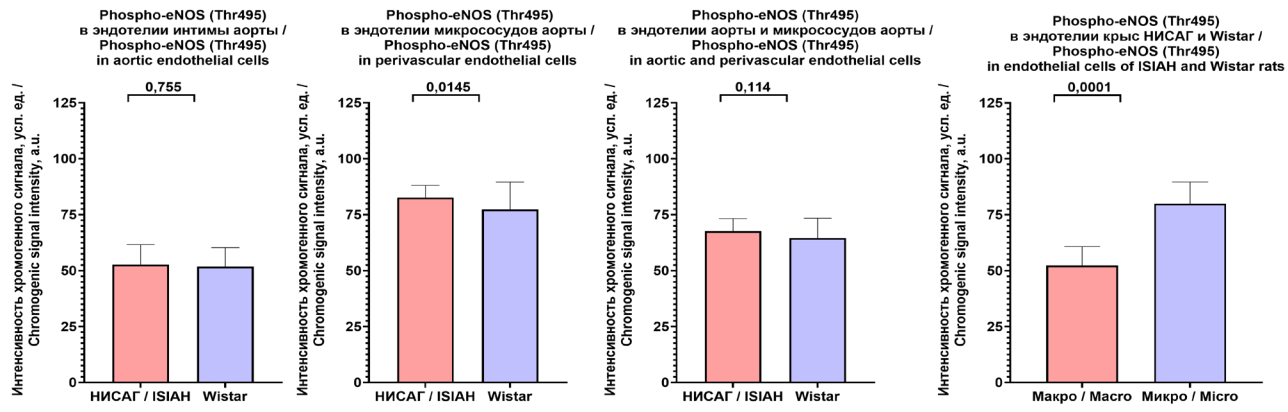


Рисунок 8. Полуколичественный анализ интенсивности хромогенного сигнала при иммуногистохимическом окрашивании эндотелиальных клеток интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar с использованием антитела к фосфорилированной форме эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в позиции серин-117. Для крайнего правого графика использован критерий Уилкоксона, для остальных графиков – критерий Манна – Уитни. Значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу p указаны над графиками

Figure 8. Semi-quantitative analysis of immunohistochemical signal in aortic and perivascular endothelial cells of hypertensive (ISIAH) and normotensive (Wistar) rats. Staining against the phosphorylated endothelial nitric oxide synthase (eNOS) at Ser117 position. Right bar graph: Wilcoxon matched-pairs signed-rank test; other bar graphs: Mann–Whitney U test. *P* values are indicated above the bars

При анализе фосфорилирования eNOS по сайтам, повышающим активность данного фермента (Ser632 и Ser1177), в эндотелии интимы аорты ($p = 0,0045$) и эндотелии микрососудов периаортальной жировой ткани ($p = 0,0145$) гипертензивных крыс НИСАГ в сравнении с нормотензивными крысами Wistar было обнаружено повышение содержания eNOS, фосфорилированной в позиции серин-632, причем данные различия были справедливы и при расчете средних значений по макро- и микрососудистому эндотелию ($p = 0,0332$, рис. 11, 12). Кроме того, в эндотелии интимы аорты гипертензивных крыс НИСАГ также выявлено повышение содержания eNOS, фосфорилированной в позиции серин-1177 ($p = 0,0387$), хотя в эндотелии микрососудов периаортальной жировой ткани подобного не наблюдалось ($p = 0,319$, рис. 13, 14). По аналогии с общей фракцией eNOS и ингибирующими формами eNOS, формы eNOS с активирующим фосфорилированием (Ser632 и Ser1177) были более экспрессированы в эндотелии микрососудов периаортальной жировой ткани, чем в эндотелии интимы аорты (Ser632, $p = 0,0001$, см. рис. 11, 12; Ser1177, $p = 0,0065$, см. рис. 13, 14).

По результатам иммуногистохимического окрашивания нами проведен сравнительный анализ экспрессии фосфорилированных форм eNOS, характеризующихся снижением (Ser117 и Thr495) или повышением (Ser632 и Ser1177) активности данного фермента, у гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar. Несмотря на то что в эндотелии интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани крыс Wistar несколько преобладали ингибирующие активность eNOS фосфорилированные формы, данные различия не достигали статистической значимости ($p = 0,291$ и $p = 0,178$ соответственно, рис. 15). Соотноше-

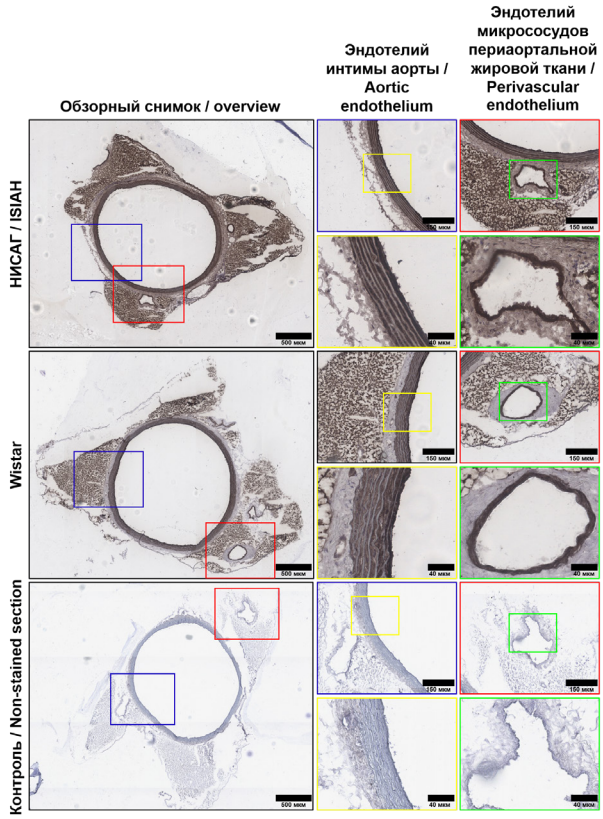


Рисунок 11. Иммуногистохимическое окрашивание аорты гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar для выявления фосфорилированной формы эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в позиции серин-632 в эндотелиальных клетках интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани с использованием соответствующего антитела с дополнительным контрастированием ядер гематоксилином Джилла. Репрезентативные изображения

Figure 11. Immunohistochemical staining of the aorta of hypertensive (ISIAH) and normotensive (Wistar) rats to detect phosphorylated endothelial nitric oxide synthase (eNOS) at Ser632 position in aortic and perivascular endothelial cells using the respective antibody. Nuclei are counterstained using Gill's hematoxylin. Representative images

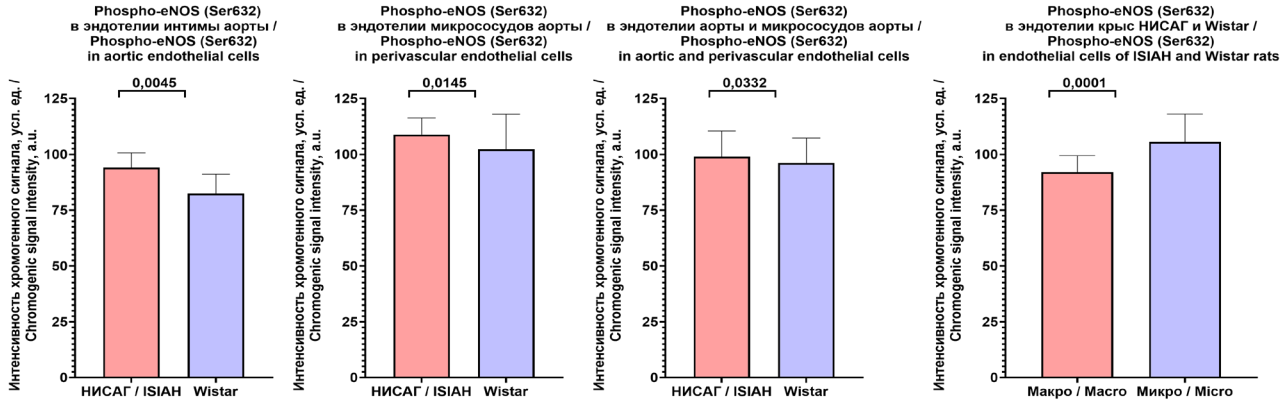


Рисунок 10. Полуколичественный анализ интенсивности хромогенного сигнала при иммуногистохимическом окрашивании эндотелиальных клеток интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar с использованием антитела к фосфорилированной форме эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в позиции треонин-495. Для крайнего правого графика использован критерий Уилкоксона; для остальных графиков – критерий Манна–Уитни. Значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу p указаны над графиками

Figure 10. Semi-quantitative analysis of immunohistochemical signal in aortic and perivascular endothelial cells of hypertensive (ISIAH) and normotensive (Wistar) rats. Staining against the phosphorylated endothelial nitric oxide synthase (eNOS) at Thr495 position. Right bar graph: Wilcoxon matched-pairs signed-rank test; other bar graphs: Mann–Whitney U test. *P* values are indicated above the bars

ние интенсивности экспрессии Ser117 и Thr495 к экспрессии Ser632 и Ser1177 в эндотелии микрососудов периаортальной жировой ткани было практически идентичным с эндотелием микрососудов аорты (p = 0,422, см. рис. 15).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о существенных различиях в профиле фосфорилирования eNOS у гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar, что указывает на изменение экспрессии и активности eNOS при артериальной гипертензии. В частности, следует отметить повышенное фосфорилирование сайтов, активирующих eNOS (Ser632 и Ser1177), в эндотелии интимы аорты и более выраженное фосфорилирование сайтов, ингибирующих активность данного фермента (Ser117 и Thr495), в эндотелии микрососудов периаортальной жировой ткани (хотя в нем также наблюдалось повышение экспрессии фосфорилированной формы Ser632) гипертензивных крыс в сравнении с нормотензивными. Кроме того, эндотелий микрососудов периаортальной жировой ткани характеризовался повышенным содержанием общей фракции eNOS и всех ее фосфорилированных форм (Ser117, Thr495, Ser632, Ser1177) по сравнению с эндотелием интимы аорты, что свидетельствует о различиях в регуляции eNOS в эндотелии крупных артерий и микроциркуляторного русла. Таким образом, различия в экспрессии различных фосфорилированных форм eNOS в эндотелии гипер- и нормотензивных крыс значительно более сложные, чем можно было предположить на первый взгляд. При наследственной эссенциальной артериальной гипертензии у крыс не происходит выраженного снижения экспрессии eNOS; вместо этого в артериях и сосудах микроциркуляторного

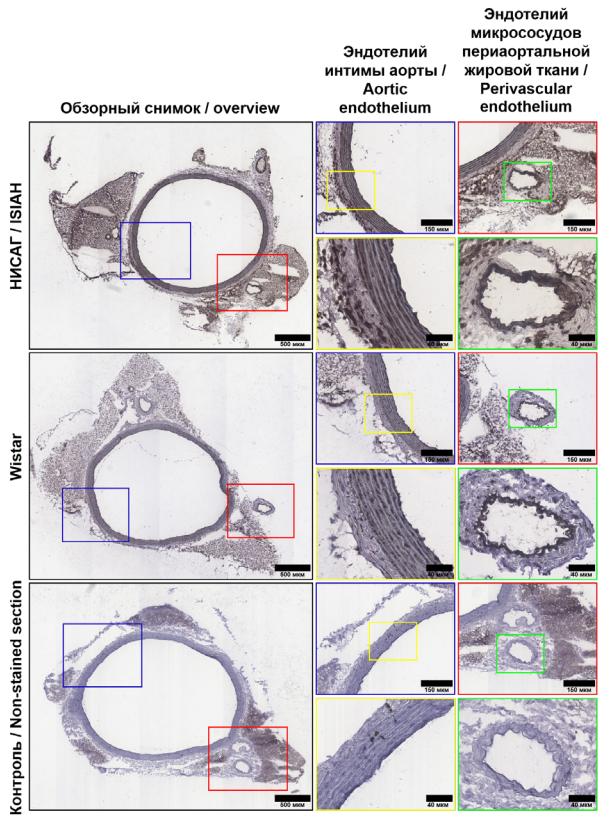


Рисунок 13. Иммуногистохимическое окрашивание аорты гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar для выявления фосфорилированной формы эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в позиции серин-1177 в эндотелиальных клетках интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани с использованием соответствующего антитела с дополнительным контрастированием ядер гематоксилином Джилла. Репрезентативные изображения

Figure 13. Immunohistochemical staining of the aorta of hypertensive (ISIAH) and normotensive (Wistar) rats to detect phosphorylated endothelial nitric oxide synthase (eNOS) at Ser1177 position in aortic and perivascular endothelial cells using the respective antibody. Nuclei are counterstained using Gill's hematoxylin. Representative images

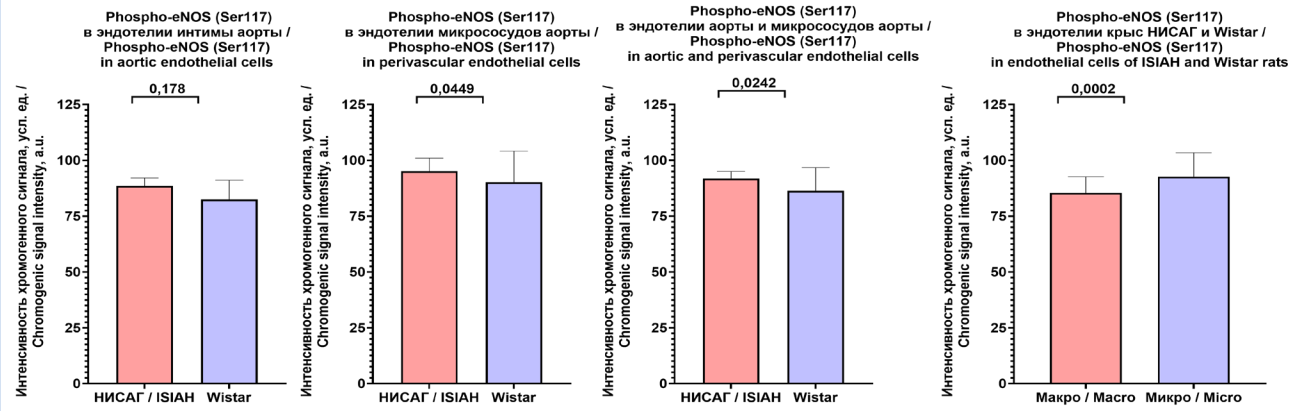


Рисунок 12. Полуколичественный анализ интенсивности хромогенного сигнала при иммуногистохимическом окрашивании эндотелиальных клеток интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar с использованием антитела к фосфорилированной форме эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в позиции серин-632. Для крайнего правого графика использован критерий Уилкоксона, для остальных графиков – критерий Манна – Уитни. Значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу p указаны над графиками

Figure 12. Semi-quantitative analysis of immunohistochemical signal in aortic and perivascular endothelial cells of hypertensive (ISIAH) and normotensive (Wistar) rats. Staining against the phosphorylated endothelial nitric oxide synthase (eNOS) at Ser632 position. Right bar graph: Wilcoxon matched-pairs signed-rank test; other bar graphs: Mann–Whitney U test. *P* values are indicated above the bars

русла изменяется интенсивность фосфорилирования данного фермента в различных сайтах, что позволяет регулировать его активность посттрансляционно, без прямого воздействия на экспрессию гена. Вероятнее всего, система контроля синтеза такого мощного вазодилататора, как NO, является многопараметрической, что исключает резкие изменения экспрессии общей фракции eNOS и ее фосфорилированных форм даже при патологическом повышении артериального давления (к примеру, у гипертензивных крыс). С учетом хронического течения артериальной гипертензии (и необходимости регуляции систолического артериального давления на приемлемом для организма уровне) такой сценарий представляется весьма вероятным и объясняющим относительно ограниченные различия в экспрессии и фосфорилировании eNOS у гипер- и нормотензивных крыс. В то же время стабильно повышенная интенсивность иммуногистохимического окрашивания антителами к eNOS и его фосфорилированным формам в микрососудистом русле гипер- и нормотензивных крыс позволяет предположить большую значимость этого параметра для регуляции кровяного давления в микрососудистом русле в сравнении с артериальным.

В силу сложноорганизованного баланса между экспрессией и активностью различных вазоконстрикторов и вазодилататоров изменения экспрессии и фосфорилирования eNOS могут носить как патогенетический, так и компенсаторный характер. Помимо дисфункции эндотелия в патогенез артериальной гипертензии вносит существенный вклад дисфункция гладких миоцитов сосудистой стенки, которые продуцируют другие формы NO-синтазы (индуцибельную NO-синтазу iNOS и нейрональную NO-синтазу nNOS) [26–30]. Экспрессия iNOS, в норме наблюдаемая в гладких миоцитах артерий в относительно небольшом количестве [26], повышается при определяемой у крыс линии SHR артериальной гипертензии в сравнении с нормотензивными крысами WKY [27] и у крыс с экспериментально индуцированным сахарным диабетом [28]. Кроме того, гладкие миоциты сосудов выделяют nNOS, экспрессия которой в пупочной вене характеризуется существенным снижением при преэклампсии [29] и также уменьшается в артериях гипертензивных крыс SHR при воздействии ангиотензина II в сравнении с нормотензивными крысами WKY [30]. Вполне вероятно, что синтез NO в сосудистой стенке при артериальной гипертензии регулируется всеми тремя формами NO-синтазы (eNOS в ЭК и iNOS с nNOS в гладких миоцитах), что в сочетании с дополнительной посттрансляционной регуляцией обусловливает отсутствие неконтролируемых изменений экспрессии любой из указанных форм. Помимо вышеуказанного следует отметить сочетанную регуляцию артериального давления посредством воздействия целого ряда вазоконстрикторов (эндотелин 1, ангиотензин II, тромбоксан A2) и вазодилататоров (эндотелиальный гиперполяризирующий фактор, брадикинин, простациклин, простагландин H2) [31], а также воздействие симпатической и парасимпатической нервной системы и соответствующих нейромедиаторов (адреналина/норадреналина [32] и ацетилхолина) [33], которые еще более усложняют регуляцию экспрессии eNOS. Вероятнее всего, особенно сложными связи между компонентами данной системы становятся при артериальной гипертензии, когда организму приходится модифицировать интенсивность синтеза различных компонентов для поддержания способности сосудов реагировать на циклические изменения артериального давления и на увеличение их амплитуды. Тем не менее повы-

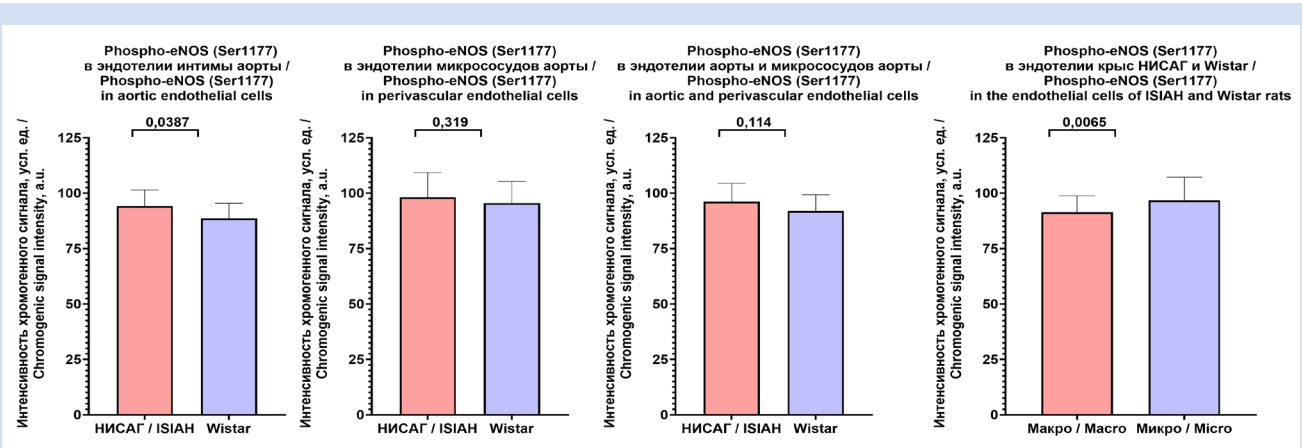


Рисунок 14. Полуколичественный анализ интенсивности хромогенного сигнала при иммуногистохимическом окрашивании эндотелиальных клеток интимы аорты и микрососудов периаортальной жировой ткани гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс Wistar с использованием антитела к фосфорилированной форме эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в позиции серин-1177. Для крайнего правого графика использован критерий Уилкоксона, для остальных графиков – критерий Манна – Уитни. Значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу p указаны над графиками

Figure 14. Semi-quantitative analysis of immunohistochemical signal in aortic and perivascular endothelial cells of hypertensive (ISIAH) and normotensive (Wistar) rats. Staining against the phosphorylated endothelial nitric oxide synthase (eNOS) at Ser1177 position. Right bar graph: Wilcoxon matched-pairs signed-rank test; other bar graphs: Mann–Whitney U test. *P* values are indicated above the bars

шение экспрессии форм eNOS с ингибирующим фосфорилированием (Ser117 и Thr495) в сосудах микроциркуляторного русла гипертензивных крыс может свидетельствовать о важности данной биохимической модификации для развития вазоспастической дисфункции эндотелия, характерной для артериальной гипертензии.

Говоря о роли eNOS в развитии вазоспастической дисфункции, следует отметить чрезвычайно низкую экспрессию гена NOS3 *in vitro* независимо от используемых праймеров (которые могут таргетировать как одну, так и несколько изоформ eNOS) при активной пролиферации и физиологическом функционировании ЭК, необходимость малого разведения антител к eNOS и ее фосфорилированным формам при иммуноблоттинге (1:200), а также отсутствие значительного количества нитратов и нитритов в культуральной среде от ЭК после ее депротеинизации. Таким образом, вполне правомерен вывод о том, что функционирование ЭК *in vitro* существенно не зависит от экспрессии eNOS или ее фосфорилирования в различных сайтах (в первую очередь в силу отсутствия развития вазодилатации как таковой). Безусловно, при воздействии пульсирующего потока *in vivo* экспрессия eNOS и генерация NO имеют существенно большую значимость, поскольку эффективность эндотелий-зависимой вазодилатации напрямую определяет степень сужения сосудистого просвета, которая влияет на биомеханические параметры потока крови (которые, в свою очередь, напрямую влияют на активацию тех или иных сигнальных путей через различные механосенсоры и механотрансдукцию). Тем не менее само наличие механизмов эндотелий-зависимой вазодилатации, в первую очередь определяемой воздействием потока, [34] и эндотелий-независимой вазодилатации [35], зависящей именно от вазореактивности гладких миоцитов сосудов, в сочетании

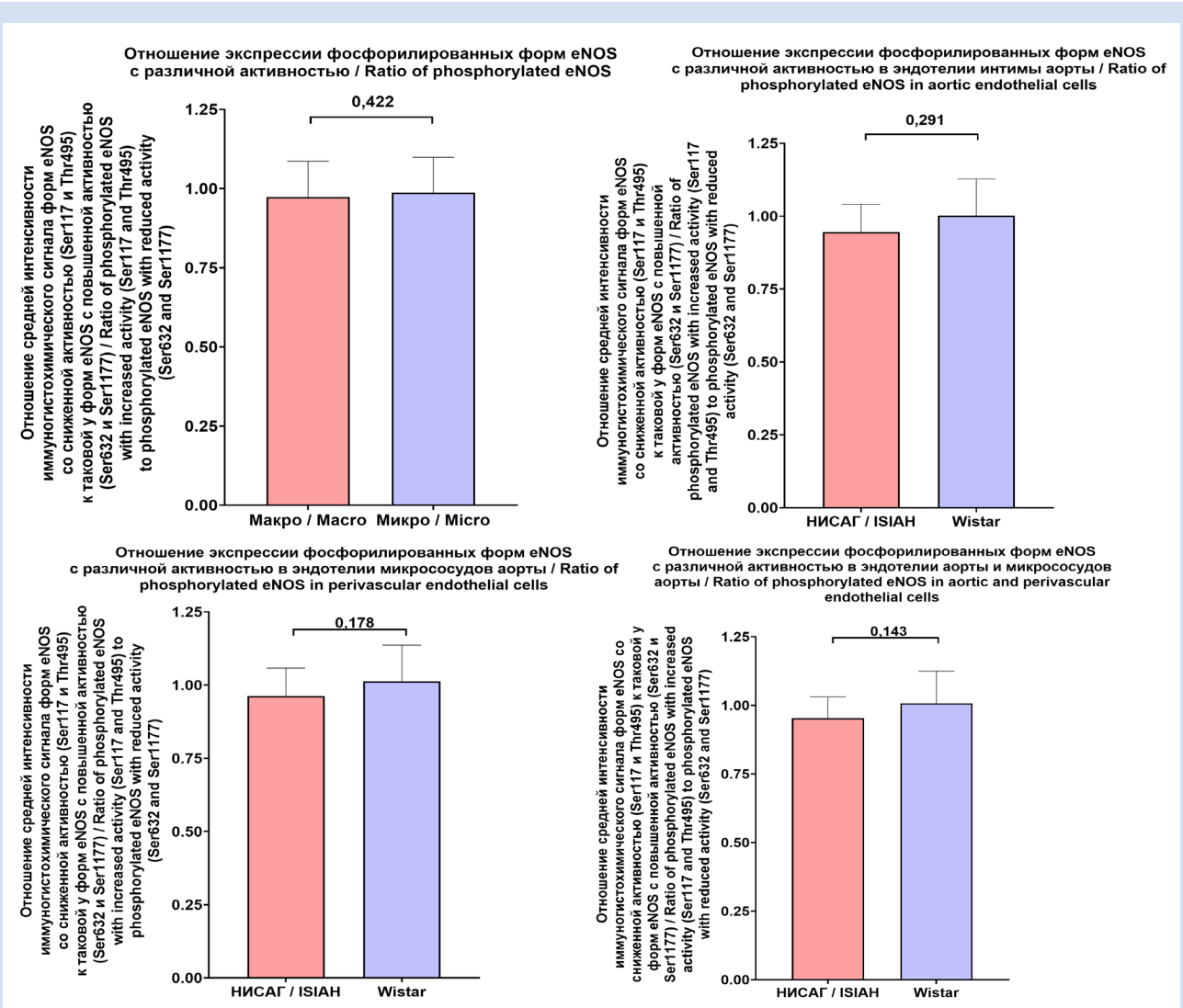


Рисунок 15. Полуколичественный анализ отношения экспрессии фосфорилированных форм eNOS со сниженной активностью (Ser117 и Thr495) к таковым с повышенной активностью (Ser632 и Ser1177). Для правого нижнего графика использован критерий Уилкоксона, для остальных графиков – критерий Манна – Уитни. Значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу p указаны над графиками

Figure 15. Semi-quantitative analysis ratio of phosphorylated eNOS (inhibiting forms Ser117 and Thr495 and activating forms Ser632 and Ser1177). Right lower bar graph: Wilcoxon matched-pairs signed-rank test; other bar graphs: Mann–Whitney U test. *P* values are indicated above the bars

со множественностью ранее упомянутых вазоконстрикторов и вазодилататоров определяет способность к компенсации недостаточной экспрессии гена NOS3 или к преобладанию ингибирующего фосфорилирования NOS3 над активирующим. Последующие исследования могут быть направлены на изучение экспрессии патогенетически значимых для артериальной гипертензии молекул в гладких миоцитах артерий гипер- и нормотензивных крыс, а также на исследование других потенциальных маркеров вазоспастической дисфункции эндотелия (к примеру, атеропротективных транскрипционных механочувствительных факторов, различных изоформ NADPH-оксидазы, ксантиноксидазы, маркеров окислительного стресса).

Заключение

Гипертензивные крысы НИСАГ, в сравнении с нормотензивными крысами Wistar, характеризовались повышением экспрессии различных фосфорилированных форм eNOS в эндотелии интимы аорты (где преобладают формы, повышающие активность eNOS – Ser632 и Ser1177) и эндотелии микрососудов периаортальной жировой ткани (где преобладают формы, снижающие активность eNOS – Ser117 и Thr495). В сравнении с эндотелием интимы аорты эндотелий микрососудов периаортальной жировой ткани гипер- и нормотензивных крыс демонстрировал повышенную экспрессию как общей фракции eNOS, так и ее фосфорилированных форм, что указывало на повышенную активность биосинтеза и метаболизма NO в микроциркуляторном русле.

Конфликт интересов

Л.А. Богданов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Кондратьев заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Кошелев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.А. Мухамадияров заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Каноныкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Лазебная заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Тюрина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-75-10057 «Идентификация клеточных маркеров дисфункции эндотелия», https://rscf.ru/project/24-75-10057/.

Информация об авторах

Богданов Лев Александрович, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4124-2316

Кондратьев Егор Андреевич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-1834-6045

Кошелев Владислав Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Мухамадияров Ринат Авхадиевич, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

Каноныкина Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины

Author Information Form

Bogdanov Leo A., PhD, Researcher, Laboratory 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

Kondratiev Egor A., BSc, 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** 0009-0002-1834-6045

Koshelev Vladislav A., MSc, 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** 0000-0001-6840-1116

Mukhamadiyarov Rinat A., PhD, Senior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

Kanonykina Anastasia Yu., MSc, Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Лазебная Анастасия Ивановна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1867-6354

Тюрина Арина Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-6293-6974

Кутихин Антон Геннадьевич, доктор медицинских наук заведующий отделом экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Lazebnaya Anastasia A., MSc, 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** 0000-0002-1867-6354

Tyurina Arina E., BSc, 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** 0009-0002-6293-6974

Kutikhin Anton G., MD, DSc, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

KAG – 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kutikhin AG, Shishkova DK, Velikanova EA, Sinitsky MY, Sinitskaya AV, Markova VE. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood-Brain Barrier Modeling. J Evol Biochem Physiol. 2022;58(3):781-806. doi: 10.1134/S0022093022030139.

2. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell

Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.

3. Шишкова Д.К., Фролов А.В., Маркова В.Е., Маркова Ю.О., Каноныкина А.Ю., Лазебная А.И., Матвеева В.Г., Торгунакова Е.А., Кутихин А.Г. Современные подходы к моделированию дисфункции эндотелия и системному поиску ее циркулирующих маркеров. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024. Т. 13. № S3. С. 173-190. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-173-190.

4. Богданов Л.А., Кошелев В.А., Мухамадияров Р.А., Каноныкина А.Ю., Лазебная А.И., Кондратьев Е.А., Степанов А.Д., Кутихин А.Г. Современные подходы к идентификации клеточных маркеров дисфункции эндотелия. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024. Т. 13. № S3. С. 191-207. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-191-207.

5. da Silva FC, de Araújo BJ, Cordeiro CS, Arruda VM, Faria BQ, Guerra JFDC, Araújo TG, Fürstenau CR. Endothelial dysfunction due to the inhibition of the synthesis of nitric oxide: Proposal and characterization of an in vitro cellular model. Front Physiol. 2022;13:978378. doi: 10.3389/fphys.2022.978378.

6. Ghosh S, Gupta M, Xu W, Mavrakis DA, Janocha AJ, Comhair SA, Haque MM, Stuehr DJ, Yu J, Polgar P, Naga Prasad SV, Erzurum SC. Phosphorylation inactivation of endothelial nitric oxide synthesis in pulmonary arterial hypertension. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2016;310(11):L1199-205. doi: 10.1152/ajplung.00092.2016.

7. Li G, Zhang H, Zhao L, Zhang Y, Yan D, Liu Y. Angiotensin-converting enzyme 2 activation ameliorates pulmonary endothelial dysfunction in rats with pulmonary arterial hypertension through mediating phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. J Am Soc Hypertens. 2017;11(12):842-852. doi: 10.1016/j.jash.2017.10.009.

8. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Circ Res. 2017;120(4):713-735. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.

9. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. Eur Heart J. 2012;33(7):829-37, 837a-837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.

10. Qian J, Fulton D. Post-translational regulation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelium. Front Physiol. 2013;4:347. doi: 10.3389/fphys.2013.00347.

11. Heiss EH, Dirsch VM. Regulation of eNOS enzyme activity by posttranslational modification. Curr Pharm Des. 2014;20(22):3503-13. doi: 10.2174/13816128113196660745.

12. Iring A, Jin YJ, Albarrán-Juárez J, Siragusa M, Wang S, Dancs PT, Nakayama A, Tonack S, Chen M, Künne C, Sokol AM, Günther S, Martínez A, Fleming I, Wettschureck N, Graumann J, Weinstein LS, Offermanns S. Shear stress-induced endothelial adrenomedullin signaling regulates vascular tone and blood pressure. J Clin Invest. 2019;129(7):2775-2791. doi: 10.1172/JCI123825.

13. Michell BJ, Chen Zp, Tiganis T, Stapleton D, Katsis F, Power DA, Sim AT, Kemp BE. Coordinated control of endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation by protein kinase C and the cAMP-dependent protein kinase. J Biol Chem. 2001;276(21):17625-8. doi: 10.1074/jbc.C100122200.

14. Fleming I, Fisslthaler B, Dimmeler S, Kemp BE, Busse R. Phosphorylation of Thr(495) regulates Ca(2+)/calmodulin-dependent endothelial nitric oxide synthase activity. Circ Res. 2001;88(11):E68-75. doi: 10.1161/hh1101.092677.

15. Lee CH, Wei YW, Huang YT, Lin YT, Lee YC, Lee KH, Lu PJ. CDK5 phosphorylates eNOS at Ser-113 and regulates NO production. J Cell Biochem. 2010;110(1):112-7. doi: 10.1002/jcb.22515.

16. Kennard S, Ruan L, Buffett RJ, Fulton D, Venema RC. TNFα reduces eNOS activity in endothelial cells through serine 116 phosphorylation and Pin1 binding: Confirmation of a direct, inhibitory interaction of Pin1 with eNOS. Vascul Pharmacol. 2016;81:61-8. doi: 10.1016/j.vph.2016.04.003.

17. Li C, Ruan L, Sood SG, Papapetropoulos A, Fulton D, Venema RC. Role of eNOS phosphorylation at Ser-116 in regulation of eNOS activity in endothelial cells. Vascul Pharmacol. 2007;47(5-6):257-64. doi: 10.1016/j.vph.2007.07.001.

18. Shishkova D, Markova V, Markova Y, Sinitsky M, Sinitskaya A, Matveeva V, Torgunakova E, Lazebnaya A, Stepanov A, Kutikhin A. Physiological Concentrations of Calciprotein Particles Trigger Activation and Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Monocytes. Biochemistry (Mosc). 2025;90(1):132-160. doi: 10.1134/S0006297924604064.

19. Ku KH, Dubinsky MK, Sukumar AN, Subramaniam N, Feasson MYM, Nair R, Tran E, Steer BM, Knight BJ, Marsden PA. In Vivo Function of Flow-Responsive Cis-DNA Elements of eNOS Gene: A Role for Chromatin-Based Mechanisms. Circulation. 2021;144(5):365-381. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051078.

20. Jin YJ, Chennupati R, Li R, Liang G, Wang S, Iring A, Graumann J, Wettschureck N, Offermanns S. Protein kinase N2 mediates flow-induced endothelial NOS activation and vascular tone regulation. J Clin Invest. 2021;131(21):e145734. doi: 10.1172/JCI145734.

21. Cattaneo MG, Vanetti C, Decimo I, Di Chio M, Martano G, Garrone G, Bifari F, Vicentini LM. Sex-specific eNOS activity and function in human endothelial cells. Sci Rep. 2017;7(1):9612. doi: 10.1038/s41598-017-10139-x.

22. Smith AR, Visioli F, Frei B, Hagen TM. Age-related changes in endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and nitric oxide dependent vasodilation: evidence for a novel mechanism involving sphingomyelinase and ceramide-activated phosphatase 2A. Aging Cell. 2006;5(5):391-400. doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00232.x.

23. Sansbury BE, Cummins TD, Tang Y, Hellmann J, Holden CR, Harbeson MA, Chen Y, Patel RP, Spite M, Bhatnagar A, Hill BG. Overexpression of endothelial nitric oxide synthase prevents diet-induced obesity and regulates adipocyte phenotype. Circ Res. 2012 Oct 12;111(9):1176-89. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.266395.

24. Bu S, Nguyen HC, Nikfarjam S, Michels DCR, Rasheed B, Maheshkumar S, Singh S, Singh KK. Endothelial cell-specific loss of eNOS differentially affects endothelial function. PLoS One. 2022;17(9):e0274487. doi: 10.1371/journal.pone.0274487.

25. Shu X, Keller TC 4th, Begandt D, Butcher JT, Biwer L, Keller AS, Columbus L, Isakson BE. Endothelial nitric oxide synthase in the microcirculation. Cell Mol Life Sci. 2015;72(23):4561-75. doi: 10.1007/s00018-015-2021-0.

26. Fries DM, Paxinou E, Themistocleous M, Swanberg E, Griendling KK, Salvemini D, Slot JW, Heijnen HF, Hazen SL, Ischiropoulos H. Expression of inducible nitric-oxide synthase and intracellular protein tyrosine nitration in vascular smooth muscle cells: role of reactive oxygen species. J Biol Chem. 2003;278(25):22901-7. doi: 10.1074/jbc.M210806200.

27. Singh A, Sventek P, Larivière R, Thibault G, Schiffrin EL. Inducible nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells from prehypertensive spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertens. 1996;9(9):867-77. doi: 10.1016/s0895-7061(96)00104-5.

28. Di Pietro N, Di Tomo P, Di Silvestre S, Giardinelli A, Pipino C, Morabito C, Formoso G, Mariggiò MA, Pandolfi A. Increased iNOS activity in vascular smooth muscle cells from diabetic rats: potential role of Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II delta 2 (CaMKIIdelta(2)). Atherosclerosis. 2013;226(1):88-94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.062.

29. Preeclampsia is associated with loss of neuronal nitric oxide synthase expression in vascular smooth muscle cells of the human umbilical cord. Schönfelder G, Fuhr N, Hadzidiakos D, John M, Hopp H, Paul M. Histopathology. 2004;44(2):116-28. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.01806.x.

30. Boulanger CM, Heymes C, Benessiano J, Geske RS, Lévy BI, Vanhoutte PM. Neuronal nitric oxide synthase is expressed in rat vascular smooth muscle cells: activation by angiotensin II in hypertension. Circ Res. 1998;83(12):1271-8. doi: 10.1161/01.res.83.12.1271.

31. Gomez-Alamillo C, Juncos LA, Cases A, Haas JA, Romero JC. Interactions between vasoconstrictors and vasodilators in regulating hemodynamics of distinct vascular beds. Hypertension. 2003;42(4):831-6. doi: 10.1161/01.HYP.0000088854.04562.DA.

32. Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G, Dell'oro R, Taddei S, Grassi G. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. Front Physiol. 2012;3:284. doi: 10.3389/fphys.2012.00284.

33. Sheng Y, Zhu L. The crosstalk between autonomic nervous system and blood vessels. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2018;10(1):17-28.

34. Durand MJ, Gutterman DD. Diversity in mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in health and disease. Microcirculation. 2013;20(3):239-47. doi: 10.1111/micc.12040.

35. Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Assessment of endothelium-independent vasodilation: from methodology to clinical perspectives. J Hypertens. 2018;36(7):1460-1467. doi: 10.1097/HJH.0000000000001750.

REFERENCES

1. Kutikhin AG, Shishkova DK, Velikanova EA, Sinitsky MY, Sinitskaya AV, Markova VE. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood-Brain Barrier Modeling. J Evol Biochem Physiol. 2022;58(3):781-806. doi: 10.1134/S0022093022030139.

2. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.

3. Шишкова Д.К., Фролов А.В., Маркова В.Е., Маркова Ю.О., Каноныкина А.Ю., Лазебная А.И., Матвеева В.Г., Торгунакова Е.А., Кутихин А.Г. Современные подходы к моделированию дисфункции эндотелия и системному поиску ее циркулирующих маркеров. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024. Т. 13. № S3. С. 173-190. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-173-190.

4. Богданов Л.А., Кошелев В.А., Мухамадияров Р.А., Каноныкина А.Ю., Лазебная А.И., Кондратьев Е.А., Степанов А.Д., Кутихин А.Г. Современные подходы к идентификации клеточных маркеров дисфункции эндотелия. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024. Т. 13. № S3. С. 191-207. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-191-207.

5. da Silva FC, de Araújo BJ, Cordeiro CS, Arruda VM, Faria BQ, Guerra JFDC, Araújo TG, Fürstenau CR. Endothelial dysfunction due to the inhibition of the synthesis of nitric oxide: Proposal and characterization of an in vitro cellular model. Front Physiol. 2022;13:978378. doi: 10.3389/fphys.2022.978378.

6. Ghosh S, Gupta M, Xu W, Mavrakis DA, Janocha AJ, Comhair SA, Haque MM, Stuehr DJ, Yu J, Polgar P, Naga Prasad SV, Erzurum SC. Phosphorylation inactivation of endothelial nitric oxide synthesis in pulmonary arterial hypertension. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2016;310(11):L1199-205. doi: 10.1152/ajplung.00092.2016.

7. Li G, Zhang H, Zhao L, Zhang Y, Yan D, Liu Y. Angiotensin-converting enzyme 2 activation ameliorates pulmonary endothelial dysfunction in rats with pulmonary arterial hypertension through mediating phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. J Am Soc Hypertens. 2017;11(12):842-852. doi: 10.1016/j.jash.2017.10.009.

8. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Circ Res. 2017;120(4):713-735. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.

9. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. Eur Heart J. 2012;33(7):829-37, 837a-837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.

10. Qian J, Fulton D. Post-translational regulation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelium. Front Physiol. 2013;4:347. doi: 10.3389/fphys.2013.00347.

11. Heiss EH, Dirsch VM. Regulation of eNOS enzyme activity by posttranslational modification. Curr Pharm Des. 2014;20(22):3503-13. doi: 10.2174/13816128113196660745.

12. Iring A, Jin YJ, Albarrán-Juárez J, Siragusa M, Wang S, Dancs PT, Nakayama A, Tonack S, Chen M, Künne C, Sokol AM, Günther S, Martínez A, Fleming I, Wettschureck N, Graumann J, Weinstein LS, Offermanns S. Shear stress-induced endothelial adrenomedullin signaling regulates vascular tone and blood pressure. J Clin Invest. 2019;129(7):2775-2791. doi: 10.1172/JCI123825.

13. Michell BJ, Chen Zp, Tiganis T, Stapleton D, Katsis F, Power DA, Sim AT, Kemp BE. Coordinated control of endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation by protein kinase C and the cAMP-dependent protein kinase. J Biol Chem. 2001;276(21):17625-8. doi: 10.1074/jbc.C100122200.

14. Fleming I, Fisslthaler B, Dimmeler S, Kemp BE, Busse R. Phosphorylation of Thr(495) regulates Ca(2+)/calmodulin-dependent endothelial nitric oxide synthase activity. Circ Res. 2001;88(11):E68-75. doi: 10.1161/hh1101.092677.

15. Lee CH, Wei YW, Huang YT, Lin YT, Lee YC, Lee KH, Lu PJ. CDK5 phosphorylates eNOS at Ser-113 and regulates NO production. J Cell Biochem. 2010;110(1):112-7. doi: 10.1002/jcb.22515.

16. Kennard S, Ruan L, Buffett RJ, Fulton D, Venema RC. TNFα reduces eNOS activity in endothelial cells through serine 116 phosphorylation and Pin1 binding: Confirmation of a direct, inhibitory interaction of Pin1 with eNOS. Vascul Pharmacol. 2016;81:61-8. doi: 10.1016/j.vph.2016.04.003.

17. Li C, Ruan L, Sood SG, Papapetropoulos A, Fulton D, Venema RC. Role of eNOS phosphorylation at Ser-116 in regulation of eNOS activity in endothelial cells. Vascul Pharmacol. 2007;47(5-6):257-64. doi: 10.1016/j.vph.2007.07.001.

18. Shishkova D, Markova V, Markova Y, Sinitsky M, Sinitskaya A, Matveeva V, Torgunakova E, Lazebnaya A, Stepanov A, Kutikhin A. Physiological Concentrations of Calciprotein Particles Trigger Activation and Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Monocytes. Biochemistry (Mosc). 2025;90(1):132-160. doi: 10.1134/S0006297924604064.

19. Ku KH, Dubinsky MK, Sukumar AN, Subramaniam N, Feasson MYM, Nair R, Tran E, Steer BM, Knight BJ, Marsden PA. In Vivo Function of Flow-Responsive Cis-DNA Elements of eNOS Gene: A Role for Chromatin-Based Mechanisms. Circulation. 2021;144(5):365-381. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051078.

20. Jin YJ, Chennupati R, Li R, Liang G, Wang S, Iring A, Graumann J, Wettschureck N, Offermanns S. Protein kinase N2 mediates flow-induced endothelial NOS activation and vascular tone regulation. J Clin Invest. 2021;131(21):e145734. doi: 10.1172/JCI145734.

21. Cattaneo MG, Vanetti C, Decimo I, Di Chio M, Martano G, Garrone G, Bifari F, Vicentini LM. Sex-specific eNOS activity and function in human endothelial cells. Sci Rep. 2017;7(1):9612. doi: 10.1038/s41598-017-10139-x.

22. Smith AR, Visioli F, Frei B, Hagen TM. Age-related changes in endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and nitric oxide dependent vasodilation: evidence for a novel mechanism involving sphingomyelinase and ceramide-activated phosphatase 2A. Aging Cell. 2006;5(5):391-400. doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00232.x.

23. Sansbury BE, Cummins TD, Tang Y, Hellmann J, Holden CR, Harbeson MA, Chen Y, Patel RP, Spite M, Bhatnagar A, Hill BG. Overexpression of endothelial nitric oxide synthase prevents diet-induced obesity and regulates adipocyte phenotype. Circ Res. 2012 Oct 12;111(9):1176-89. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.266395.

24. Bu S, Nguyen HC, Nikfarjam S, Michels DCR, Rasheed B, Maheshkumar S, Singh S, Singh KK. Endothelial cell-specific loss of eNOS differentially affects endothelial function. PLoS One. 2022;17(9):e0274487. doi: 10.1371/journal.pone.0274487.

25. Shu X, Keller TC 4th, Begandt D, Butcher JT, Biwer L, Keller AS, Columbus L, Isakson BE. Endothelial nitric oxide synthase in the microcirculation. Cell Mol Life Sci. 2015;72(23):4561-75. doi: 10.1007/s00018-015-2021-0.

26. Fries DM, Paxinou E, Themistocleous M, Swanberg E, Griendling KK, Salvemini D, Slot JW, Heijnen HF, Hazen SL, Ischiropoulos H. Expression of inducible nitric-oxide synthase and intracellular protein tyrosine nitration in vascular smooth muscle cells: role of reactive oxygen species. J Biol Chem. 2003;278(25):22901-7. doi: 10.1074/jbc.M210806200.

27. Singh A, Sventek P, Larivière R, Thibault G, Schiffrin EL. Inducible nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells from prehypertensive spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertens. 1996;9(9):867-77. doi: 10.1016/s0895-7061(96)00104-5.

28. Di Pietro N, Di Tomo P, Di Silvestre S, Giardinelli A, Pipino C, Morabito C, Formoso G, Mariggiò MA, Pandolfi A. Increased iNOS activity in vascular smooth muscle cells from diabetic rats: potential role of Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II delta 2 (CaMKIIdelta(2)). Atherosclerosis. 2013;226(1):88-94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.062.

29. Preeclampsia is associated with loss of neuronal nitric oxide synthase expression in vascular smooth muscle cells of the human umbilical cord. Schönfelder G, Fuhr N, Hadzidiakos D, John M, Hopp H, Paul M. Histopathology. 2004;44(2):116-28. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.01806.x.

30. Boulanger CM, Heymes C, Benessiano J, Geske RS, Lévy BI, Vanhoutte PM. Neuronal nitric oxide synthase is expressed in rat vascular smooth muscle cells: activation by angiotensin II in hypertension. Circ Res. 1998;83(12):1271-8. doi: 10.1161/01.res.83.12.1271.

31. Gomez-Alamillo C, Juncos LA, Cases A, Haas JA, Romero JC. Interactions between vasoconstrictors and vasodilators in regulating hemodynamics of distinct vascular beds. Hypertension. 2003;42(4):831-6. doi: 10.1161/01.HYP.0000088854.04562.DA.

32. Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G, Dell'oro R, Taddei S, Grassi G. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. Front Physiol. 2012;3:284. doi: 10.3389/fphys.2012.00284.

33. Sheng Y, Zhu L. The crosstalk between autonomic nervous system and blood vessels. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2018;10(1):17-28.

34. Durand MJ, Gutterman DD. Diversity in mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in health and disease. Microcirculation. 2013;20(3):239-47. doi: 10.1111/micc.12040.

35. Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Assessment of endothelium-independent vasodilation: from methodology to clinical perspectives. J Hypertens. 2018;36(7):1460-1467. doi: 10.1097/HJH.0000000000001750.

Для цитирования: *Богданов Л.А., Кондратьев Е.А., Кошелев В.А., Мухамадияров Р.А., Каноныкина А.Ю., Лазебная А.И., Тюрина А.Е., Кутихин А.Г. Сравнение экспрессии модифицированных форм эндотелиальной синтазы монооксида азота у гипер- и нормотензивных крыс. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 110-126. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-110-126*

To cite: *Bogdanov L.A., Kondratiev E.A., Koshelev V.A., Mukhamadiyarov R.A., Kanonykina A.Yu., Lazebnaya A.I., Tyurina A.E., Kutikhin A.G. Comparison of modified endothelial nitric oxide synthase forms in hypertensive and normotensive rats. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 110-126. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-110-126*

УДК 616.12-008.318:615.065
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-127-135

УДЛИНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QTC: РОЛЬ ПОЛИПРАГМАЗИИ, ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В.П. Кузьмин[1], И.А. Золотовская[1], С.П. Кривова[1], Р.К. Хайретдинов[1], В.А. Родионова[2], О.А. Рубаненко[1], И.Л. Давыдкин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099; [2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер», ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099

Основные положения

• Приобретённый синдром удлинённого интервала QT – редкое заболевание, но частота встречаемости удлинения интервала QTc растёт при полипрагмазии.

Резюме

Приобретенный синдром удлиненного интервала QT является редким заболеванием. Однако частота встречаемости удлиненного интервала QTc увеличивается у пациентов с полипрагмазией. Риск как удлинения интервала QTc, так и тахикардии типа «пируэт» возрастает экспоненциально при одновременном применении нескольких препаратов, удлиняющих интервал QTc. В этой статье показаны механизмы, лежащие в основе заболевания и способы снижения риска потенциально фатальных аритмий.

Ключевые слова

Удлинение интервала QT • Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT • Побочные эффекты лекарственных средств • Тахикардия типа «пируэт» • Внезапная сердечная смерть

Поступила в редакцию: *15.09.2024;* ***поступила после доработки:*** *22.10.2024;* ***принята к печати:*** *23.11.2024*

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

QTC INTERVAL PROLONGATION: ROLE OF POLYPHARMACY, DRUG INTERACTION AND CONSIDERATIONS FOR CLINICAL PRACTICE

V.P. Kuzmin[1], I.A. Zolotovskaya[1], S.P. Krivova[1], R.K. Khayretdinov[1], V.A. Rodionova[2], O.A. Rubanenko[1], I.L. Davydkin[1]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 89, Chapaevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099; [2] Samara Regional Clinical Oncology Hospital, 50, Solnechnaya St., Samara, Russian Federation, 443031

Highlights

• Acquired long QT syndrome is a rare disease, but the frequency of QTc prolongation increases with polypragmasia.

Abstract

Acquired long QT syndrome is a rare condition. However, the prevalence of prolonged QTc interval increases among patients with polypharmacy. The risk of both QTc interval prolongation and torsades de pointes (TdP) tachycardia escalates exponentially with the concomitant use of multiple QTc-prolonging drugs. This article explores the underlying mechanisms of the condition and methods to mitigate the risk of potentially fatal arrhythmias.

Keywords

QT interval prolongation • Drug-induced QT prolongation • Drug side effects • Torsades de pointes • Sudden cardiac death

Received: *13.09.2024;* ***received in revised form:*** *19.10.2024;* ***accepted:*** *05.11.2024*

Для корреспонденции: *Олеся Анатольевна Рубаненко, olesya.rubanenko@gmail.com; адрес: ул. Солнечная, 50, Самара, Российская Федерация, 443031*
Corresponding author: *Olesya A. Rubanenko, olesya.rubanenko@gmail.com; address: 89, Chapaevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099*

Список сокращений

COPD	– chronic obstructive pulmonary disease	QTc F	– QTc time calculated using Fredericia's formula
ECG	– electrocardiogram	QTc Interval	– QT interval corrected for heart rate
mV	– millivolt	RR Distance	– distance between two QRS complexes
QTc B	– QTc time calculated using Bazett's formula	TdP	– torsades de Pointes

Introduction

In recent years the clinical cardiology community has paid increasing attention to QT interval prolongation as a risk factor for life-threatening polymorphic ventricular tachycardia [1, 2]. One of the causes of QT interval prolongation is the effect of medications. To avoid prescribing potentially dangerous drug combinations to patients with comorbid conditions, clinicians need to understand drug metabolism. Therefore, it is crucial to identify the most commonly used medications in outpatient clinical practice that affect the QT interval (not only with proven but also with probable and conditional risk of QT interval prolongation); drug combinations (with probable and conditional risk of QT interval prolongation among themselves), and combinations of medications with drugs that can influence the activity of the cytochrome P450 isoenzymes that metabolize them [3].

The aim of the review is to estimate potential risk-factors that are associated with QT interval prolongation.

QT interval prolongation can have dramatic consequences. The prognosis for such patients, particularly those taking several medications, is serious. Adverse clinical outcomes are linked to the risk of developing ventricular fibrillation or asystole [4, 5].

Pathophysiology

It is known that when describing an ECG, in some cases an unusual arrhythmia occurs, which is characterized by spontaneous bursts that cause dizziness or fainting, and sometimes convulsions. In certain cases, this arrhythmia can develop into ventricular fibrillation, leading to sudden cardiac death. The development of such significant changes is based on a slowdown in the repolarization process, which occurs due to the blockade of potassium channels, which is reflected on the ECG film in the form of an elongation of the QT interval [6, 7]. It is important to note that these processes can be triggered by taking medications (drugs), which should be taken into account in real clinical practice [8, 9].

The QT interval is measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave and reflects the duration of ventricular depolarization and repolarization. Most of the QT interval represents ventricular repolarization. QT interval prolongation can be congenital or acquired. Congenital causes include genetic mutations leading to the loss of function affecting rectifying potassium channels in the heart's conduction system. Acquired causes of QT interval prolongation are related to cardiovascular diseases, electrolyte disturbances, and/or the provocative effect of drugs. The following drugs most frequently cause QT interval prolongation: Sotalol, Propofol, Halofantrine, Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Thioridazine, Chlorpromazine, Amitriptyline, Fluconazole, Methadone, Domperidone, Anagrelide, Donepezil, though this effect cannot be excluded for other medications [10, 11].

Risk Assessment

The degree of QT interval prolongation is an important risk factor to consider when monitoring patients in clinical practice. Unfortunately, even modern ECG devices are not always accurate in measuring the QT interval, and the variability of measurements among specialists can be alarmingly high. Additionally, it is important to consider the heart rate (HR) as the QT interval shortens with the increased heart rate. Formulas are available to calculate the QT interval corrected for the heart rate, such as Bazett's and Fredericia's formulas [12, 13]. However, due to individual differences in the relationship between HR and the QT interval, no universal formula provides ideal correction for every patient. Gender differences are also known, with women generally having longer QT intervals than men.

Given the above, the issue of stratifying the methodology for determining the risk associated with QT interval prolongation for patient management remains relevant. It should be kept in mind that a number of factors directly affect the repolarization process, for example, cardiovascular diseases with structural and morphological changes in left ventricular hypertrophy, as well as risk factors include old age, female gender, alcoholic liver disease, atrial fibrillation, hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalcemia, digoxin or diuretic therapy [14, 15].

In practice, significant differences remain in the administration of patients with clinically important interval prolongation [16]. If possible, it is necessary to exclude provoking drugs and minimize other risk

factors, including the correction of oxygen saturation and plasma potassium, calcium and magnesium concentrations [17]. Patients with clinically significant prolongation of the QT interval should undergo constant ECG monitoring. The QT interval on an ECG in 12 leads should be periodically evaluated, the frequency depends on the clinical picture, the circumstances, and the degree of prolongation of the QT interval [18, 19].

Polypharmacy

Over the past 20 years, there has been a significant increase in life expectancy. Consequently, the proportion of elderly and comorbid patients has risen, along with the risk of polypharmacy. Polypharmacy is defined as the simultaneous use of multiple medications [20]. While there is no universal definition regarding the number of drugs, it is generally accepted that polypharmacy involves the use of at least five drugs simultaneously. The widespread use of combination pharmacotherapy in patient treatment is often due to the presence of multiple diseases or the insufficient efficacy of monotherapy. In combined therapy, drug interactions are possible. It is known that taking two drugs leads to drug interactions in 6% of patients; taking five drugs increases the frequency of interactions to 50%. When taking ten drugs, the risk of drug interactions reaches 100%. Between 17% and 23% of drug combinations prescribed by physicians are potentially dangerous.

It is worth noting that intensive research over the past two decades has expanded our knowledge of the mechanisms and risks of QT interval prolongation induced by drug intake [21]. However, we understand that medical care technology itself is changing, with the introduction of an increasing number of medications, including those for cancer treatment during chemotherapy. There are sufficient reports, including drug instructions, on the risks of QT interval prolongation, but the safety of many drugs remains an open question. Drugs involved in QT interval prolongation cause it by blocking the rapid component of potassium channel activation, thereby prolonging the action potential.

Acquired QT Syndrome

NB! If the QT interval exceeds the 99th percentile of the QTc interval in the general population due to medication use, it is termed acquired long QT syndrome

This syndrome increases the risk of TdP tachycardia, a specific type of polymorphic ventricular tachycardia characterized by periodic fluctuations in QRS complex amplitudes on the ECG.

Congenital long QT syndrome is caused by multiple mutations in genes encoding repolarizing ion channels in cardiomyocytes; acquired long QT syndrome is associated with an increased risk of torsades de pointes (TdP) tachycardia. Torsade de pointes tachycardia occupies a special place among polymorphic ventricular tachycardia. An ECG shows a characteristic pattern with periodically increasing and decreasing QRS complexes and associated changes in the excitation propagation vector. The cause is almost always a pathological prolongation of the QT interval. This malignant arrhythmia can transform into ventricular fibrillation and thus lead to sudden cardiac death. Drug-induced prolongation of the QTc interval of more than 470 msec in men and more than 480 msec in women is called acquired drug-induced prolonged QT syndrome [22].

Nevertheless, some authors consider the QTc interval of 440 msec to be also extended [23]. There is a "gray area" between 440 msec and the upper limit values, depending on gender, which needs to be evaluated in individual clinical cases.

NB! Any prolongation of the QTc interval leads to an increased risk of ventricular tachycardia

It can be assumed that patients with a QTc of 540 msec have a 63–97% higher risk of

The risk of taking more than two QTc-prolonging medications simultaneously increases the risk of malignant arrhythmias [24], as shown in Table 1.

There are three categories of drugs that carry a risk for developing Torsades de Pointes (TdP):

1. Medications with a well-known risk of TdP: These have a well-documented risk of QT interval prolongation and TdP.

2. Medications with a possible risk of TdP: These may cause QT interval prolongation, but data on the risk of developing TdP are limited.

3. Medications with a conditional risk of TdP: These

Table 1. Drug Categories and Their QT-Prolonging Medications

Group of drugs	Name of the drug
Antiarrhythmic Drugs	Class I: Flecainide Class III: Amiodarone, Sotalol
Antiretroviral Drugs	Ritonavir, Lopinavir
Antibiotics	Macrolides: Azithromycin, Erythromycin, Clarithromycin Fluoroquinolones: Levofloxacin, Moxifloxacin, Ciprofloxacin
Antimalarial Drugs	Hydroxychloroquine, Chloroquine
Analgesics	Propofol, Methadone, Buprenorphine, Hydrocodone
Antihistamines	Hydroxyzine
Antiemetic Drugs	Ondansetron, Granisetron, Droperidol
Psychotropic Drugs	Antipsychotics: Haloperidol, Chlorpromazine Antidepressants: Doxepin, Imipramine, Clomipramine

may cause QT interval prolongation in combination with other risk factors.

NB! Risk factors for QT interval prolongation include:
> Electrolyte imbalance
> Bradycardia
> Female gender
> Acute myocardial infarction

In 2020, Tisdale et al. developed a risk score, as shown in Table 2.

Key considerations for QTc interval prolongation and risk management

It is essential to recognize that QTc interval prolongation is dose-dependent. An overdose of QTc-prolonging drugs constitutes an independent risk for malignant arrhythmias compared to therapeutic doses. The mechanism involving the activation of the cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) system is crucial. If CYP3A4 is inhibited by concomitant use of another drug, such as erythromycin or ketoconazole, this can significantly increase the risk of QTc interval prolongation [25].

Pathophysiology of acquired long QT syndrome (LQTS) induced by drugs

The prolongation of the QT interval and the subsequent development of TdP during drug therapy are primarily due to the blockade of ion channels responsible for myocardial repolarization. On a molecular level, QTc-prolonging drugs almost always extend the action potential duration of ventricular myocardial cells by inhibiting potassium outflow during the repolarization phase [26]. A mutation in the KCNH2 gene, resulting in a loss of function of the potassium channel, also contributes to QTc prolongation in congenital LQTS type II. Risk factors such as hypokalemia, heart failure, or sinus bradycardia further exacerbate this mechanism. Cardiomyocytes are particularly sensitive to post-depolarization and medication-induced blockade of K+ channels, leading to an extended repolarization interval in the myocardium. This intensifies the gradient between the endocardium and cardiomyocytes, causing prolonged repolarization. This gradient induces varying refractory periods in the myocardium, which is critical for initiating the re-entry mechanism of TdP [27].

Table 2. Risk assessment for identifying patients at high risk of QTc interval prolongation during drug treatment

Risk Factor	Points
Age > 68 years	1
Female gender	1
Use of loop diuretics	1
Potassium ≤ 3.5 mmol/L	2
Baseline QTc ≥ 450 ms	2
Acute myocardial infarction	2
≥ 2 QTc-prolonging medications	3
Sepsis	3
Heart failure	3
1 QTc-prolonging drug	3

Note: *Low risk: ≤ 6 points, medium risk: 7–10 points, high risk: ≥ 11 points.*

How to properly measure and calculate QTc time

The American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC), and Heart Rhythm Society (HRS) have published guidelines on ECG interpretation (AHA/ACC/HRS guidelines) [6]. According to these guidelines, a normal QT interval without left bundle branch block or paced rhythm is up to 450 msec in men and up to 460 msec in women. A QTc interval exceeding 500 msec indicates a high risk for TdP [28, 29].

When measuring the QTc interval, it is crucial to adhere to three conditions:

1. Accurately determine the beginning and end of the QT interval:
   ○ The QT interval starts at the beginning of the QRS complex and ends at the end of the T wave. Proper identification is essential for accurate measurement.
2. Identify the leads best suited for QT interval measurement:
   ○ It is important to choose the leads where the QT interval can be measured most clearly and accurately. Typically, leads II, V5, or V6 are used, but this can vary depending on the patient's ECG.
3. Use appropriate formulas for wide QRS complexes:
   ○ When dealing with wide QRS complexes, use correction formulas to adjust for the impact on the QT interval. Commonly used formulas include:
   ▪ **Bazett's Formula:** $QTc = QT / \sqrt{(RR)}$
   ▪ **Fridericia's Formula:** $QTc = QT / (RR^{1/3})$
   ▪ **Other Formulas:** Hodges or Framingham formulas can also be used, depending on the clinical context and specific patient factors.

However, Bazet's formula is inaccurate for the QT interval at high heart rates. Therefore, the use of Fridericia's formula is recommended for heart rates over 90 beats per minute.

Accurate measurement and calculation of the QTc interval are fundamental for assessing the risk of QTc prolongation and associated arrhythmias, especially when patients are on medications known to affect the QT interval.

While the onset of the QRS complex is usually easily recognizable on the ECG, the end of the QT interval can vary significantly across different leads, sometimes by up to 60 msec. This variability in the QT duration is referred to as QT interval dispersion.

The QT interval should be measured in lead II or

V5. If the amplitude is too small, another lead can be used. If the T wave amplitude in leads II or V5 is less than 0.2 mV, the end of the T wave cannot be accurately determined, and another lead should be used instead. It is important to remember that the QT interval is heart rate-dependent; it may shorten with an increased heart rate and lengthen with a decreased heart rate.

Treatment of prolonged QTc interval and TdP tachycardia

Before prescribing a new medication, especially to patients already taking multiple drugs, it is crucial to evaluate the potential risk of drug interactions. For each newly prescribed medication, a risk-benefit analysis should be conducted, and the possibility of using alternative drugs that do not prolong the QTc interval should be considered.

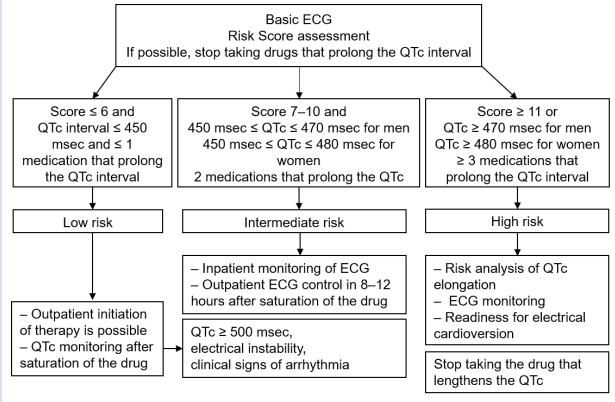
If the necessity of taking the medication is critical, a risk assessment algorithm must be employed (*Figure*).

Based on this assessment, patients can be classified into risk groups (low risk = green, intermediate risk = yellow, high risk = red):

1. Low-risk patients can be monitored and treated on an outpatient basis, with regular ECG checks.

2. Intermediate-risk patients should be hospitalized for the initiation of QTc-prolonging medication. If, after drug loading, the QTc interval does not increase beyond 500 msec or the QT interval does not increase by more than 60 msec, treatment can continue on an outpatient basis. In this case, it is recommended to monitor the ECG, especially when increasing the drug dose.

3. High-risk patients require a careful review of the indications and consideration of alternative treatment approaches. Notably, if the QTc interval exceeds 480 msec upon repeated ECG examination without any provoking factors, this indicates a diagnosis of congenital long QT syndrome, necessitating special management and treatment approaches for this patient category [10]. If the use of QTc-prolonging medications is absolutely necessary, correctable risk factors, such as electrolyte imbalances, should be addressed in the high-risk group, with continuous ECG monitoring and readiness for defibrillation [10, 30]. If a patient, regardless of their risk group, shows signs of rhythm instability after drug administration, the QTc-prolonging medications should be discontinued if possible.



The algorithm of the procedure in patients who resume taking medications that lengthen the interval

NB! Signs of electrical rhythm instability:
- Frequent ventricular extrasystoles
- Non-sustained (less than 30 seconds) paroxysms of ventricular tachycardia
- Critical prolongation of the QTc interval beyond 500 msec or an increase in the QT interval by more than 60 msec
- Syncope episodes

In case of TdP tachycardia, it is necessary to: discontinue all triggering medications; administer 2 g of intravenous magnesium sulfate, regardless of the serum Mg^{2+} level. Increasing the heart rate to ≥ 70 bpm through temporary cardiac pacing or an infusion of isoproterenol can be beneficial in preventing bradycardia or asystole pauses that cause TdP. In the presence of hypokalemia, the serum potassium level should be raised to normal levels (4.5–5 mmol/L) [31].

All patients with electrical instability should be monitored in intensive care units. In case of hemodynamic instability and persistent ventricular tachycardia, immediate electrical cardioversion is recommended, along with cardiopulmonary resuscitation in the event of cardiac arrest.

Before discharging patients with acquired long QT syndrome, they should be informed once again about the potentially life-threatening side effects of QTc-prolonging drugs. A list of such drugs or a link to the database https://www.crediblemeds.org/index.php/drugsearch should be provided to the patient before discharge.

If TdP tachycardia has been documented, family members should be screened with an ECG and a detailed history should be taken. This is necessary to diagnose clinically hidden forms of congenital long QT syndrome and to refer for genetic testing for mutations [15].

Implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) play a critical role in the secondary prevention of sudden cardiac death (SCD), particularly in patients with prolonged QT interval who have already experienced life-threatening arrhythmias, such as ventricular fibrillation (VF) or sustained ventricular tachycardia (VT) [32–34]. ICDs are highly effective in reducing mortality in individuals at high risk for recurrent cardiac arrhythmias and have become a standard therapeutic option for secondary prevention [35].

ICDs continuously monitor heart rhythms and are designed to deliver therapy when a dangerous arrhythmia, such as VT or VF, is detected. They can deliver electrical shocks or anti-tachycardia pacing to restore a normal rhythm, preventing sudden death.

Target Population for ICDs is the patients who have survived a previous episode of VT or VF

and are at risk for recurrence or have experienced unexplained syncope with documented VT or VF and the patients with structural heart diseases like ischemic cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, or dilated cardiomyopathy, which predispose them to arrhythmic events [36, 37].

While antiarrhythmic medications (such as amiodarone) may reduce the occurrence of arrhythmias, they have not been as effective in preventing sudden cardiac death as ICDs. Numerous studies have shown that ICDs significantly improve survival compared to drug therapy alone in high-risk populations [38].

ICDs not only act as life-saving devices but also provide long-term monitoring and protection against future arrhythmic events. They may reduce the need for repeated hospitalizations or emergency treatments related to arrhythmias [39].

Patients with ICDs may experience improved quality of life due to the sense of security provided by the device. However, there can also be psychological challenges, such as anxiety related to potential shocks or living with a device implanted. Potential complications from ICDs include inappropriate shocks, device malfunction, and infections [40]. However, the overall risk-benefit profile for patients with a history of life-threatening arrhythmias strongly favors ICD implantation.

Conclusion

• Patients taking more than 5 medications simultaneously should consult a clinical pharmacologist.

• Patients with polypharmacy are at significantly increased risk of drug-induced long QT syndrome.

• QTc-prolonging drugs vary in their risk of causing ventricular arrhythmias, so TdP risks should be assessed according to Tisdale's criteria and baseline QT interval duration on the ECG.

• Risk factors for acquired long QT syndrome include age, female gender, structural myocardial changes, electrolyte imbalances, renal failure, bradycardia, and treatment with QTc-prolonging drugs.

• Clinically, long QT syndrome manifests only in the presence of ventricular arrhythmias.

• When prescribing a potentially QTc-prolonging drug, a thorough risk-benefit assessment should be performed.

• Signs of impending TdP tachycardia after starting a QTc-prolonging drug include an increase in QTc time by more than 60 msec, absolute QTc prolongation to more than 500 msec, the occurrence of ventricular extrasystoles, and non-sustained paroxysms of ventricular tachycardia.

• In the event of TdP tachycardia, immediate discontinuation of the triggering drug, ECG monitoring in intensive care, intravenous administration of 2 g magnesium sulfate, temporary cardiac pacing, and potassium level correction are recommended.

• ICDs have become the cornerstone of secondary prevention of sudden cardiac death for patients at risk of recurrent ventricular arrhythmias, especially in case of prolonged QT interval.

Conflict of interest

V.P. Kuzmin declares no conflict of interest. I.A. Zolotovskaya declares no conflict of interest. S.P. Krivova declares no conflict of interest. R.K. Khayretdinov declares no conflict of interest. V.A. Rodionova declares no conflict of interest. O.A. Rubanenko declares no conflict of interest. I.L. Davydkin declares no conflict of interest.

Funding

The authors declare no research funding.

Author Information Form

Kuzmin Vladimir P., PhD, Associate Professor at the Department of hospital therapy with courses of hematology and transfusiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University", the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7019-650X

Zolotovskaya Irina A., PhD, Professor at the Department of Hospital Therapy with courses of hematology and transfusiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University", the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0555-4016

Krivova Svetlana P., PhD, Associate Professor at the Department of Hospital Therapy with courses of hematology and transfusiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University", the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1100-3798

Khayretdinov Rais K., PhD, Associate Professor at the Department of Hospital Therapy with courses of hematology and transfusiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University", the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7983-642X

Rodionova Violetta A., PhD, Samara Regional Clinical Oncology Hospital, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-7271-8077

Rubanenko Olesya A., PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with courses of hematology and transfusiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University", the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9351-6177 Researcher ID I-8490-2015

Davydkin Igor L., PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with courses of hematology and transfusiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University", the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4318-4247

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Castiglione A., Odening K. QT-Zeit – Was fange ich eigentlich damit an? [QT Interval and Its Prolongation - What Does It Mean?]. Dtsch Med Wochenschr. 2020;145(8):536-542. doi: 10.1055/a-0969-6312.

2. Uvelin A., Pejaković J., Mijatović V. Acquired prolongation of QT interval as a risk factor for torsade de pointes ventricular tachycardia: a narrative review for the anesthesiologist and intensivist. J Anesth. 2017;31(3):413-423. doi: 10.1007/s00540-017-2314-6.

3. Beach S.R., Celano C.M., Sugrue A.M., Adams C., Ackerman M.J., Noseworthy P.A., Huffman JC. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. Psychosomatics. 2018;59(2):105-122. doi: 10.1016/j.psym.2017.10.009.

4. Урясьев О.М., Жукова Л.А., Глотов С.И., Алексеева Е.А., Максимцева Е.А Удлинение и укорочение интервала QT-предикторы внезапной сердечной смерти. Земский врач. 2020;1:27-32.

5. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QTc. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 95–106. doi: 10.26442/20751753.2019.10.190447

6. Marengoni A., Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. BMJ. 2015;350:h1059. doi: 10.1136/bmj.h1059.

7. Marostica E., Van Ammel K., Teisman A., Boussery K., Van Bocxlaer J., De Ridder F., Gallacher D., Vermeulen A. Modelling of drug-induced QT-interval prolongation: estimation approaches and translational opportunities. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2015;42(6):659-79. doi: 10.1007/s10928-015-9434-0.

8. Khatib R., Sabir F.R.N., Omari C., Pepper C., Tayebjee M.H. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. Postgrad Med J. 2021;97(1149):452-458. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138661.

9. Tan H., Yan X., Chen Y., Huang G., Luo L., Li W., Lan W., Chen C., Xi X. A real-world pharmacovigilance study of drug-induced QT interval prolongation: analysis of spontaneous reports submitted to FAERS. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1363382. doi: 10.3389/fcvm.2024.1363382.

10. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., et al. 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). Eur Heart J 2015; 36: 2793-2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.

11. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., Deal B.J., Dickfeld T., et al. 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. J Am Coll Cardiol 2018; 72: e91-e220

12. Dahlberg P., Diamant U.B., Gilljam T., Rydberg A., Bergfeldt L. QT correction using Bazett's formula remains preferable in long QT syndrome type 1 and 2. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021;26(1):e12804. doi: 10.1111/anec.12804.

13. Yazdanpanah M.H., Naghizadeh M.M., Sayyadipoor S., Farjam M. The best QT correction formula in a non-hospitalized population: the Fasa PERSIAN cohort study. BMC Cardiovasc Disord. 2022;22(1):52. doi: 10.1186/s12872-022-02502-2.

14. Kallergis E.M., Goudis C.A., Simantirakis E.N., Kochiadakis G.E., Vardas P.E. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. Scientific World Journal 2012; 2012: 212178. doi: 10.1100/2012/212178.

15. Baracaldo-Santamaría D., Llinás-Caballero K., Corso-Ramirez J.M., Restrepo C.M., Dominguez-Dominguez C.A., Fonseca-Mendoza D.J., Calderon-Ospina C.A. Genetic and molecular aspects of drug-induced QT interval prolongation. Int J Mol Sci 2021; 22: 8090. doi: 10.3390/ijms22158090.

16. Welten S.J.G.C., van der Heijden A.A., Remmelzwaal S., Blom M.T., Nijpels G., Rutters F., Beulens J.W.J., Elders P.J.M.; ESCAPE-NET investigators. Prolongation of the QTc interval is associated with an increased risk of cardiovascular diseases: The Hoorn study. J Electrocardiol. 2023;80:133-138. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2023.06.001.

17. Vandael E., Vandenberk B., Vandenberghe J., Willems R., Foulon V. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. Int J Clin Pharm. 2017;39(1):16-25. doi: 10.1007/s11096-016-0414-2.

18. Lopez-Medina A.I., Chahal C.A.A., Luzum JA. The genetics of drug-induced QT prolongation: evaluating the evidence for pharmacodynamic variants. Pharmacogenomics. 2022;23(9):543-557. doi: 10.2217/pgs-2022-0027.

19. Valentin J.P., Hoffmann P., Ortemann-Renon C., Koerner J., Pierson J., Gintant G., Willard J., Garnett C., Skinner M., Vargas H.M., Wisialowski T., Pugsley M.K. The Challenges of Predicting Drug-Induced QTc Prolongation in Humans. Toxicol Sci. 2022;187(1):3-24. doi: 10.1093/toxsci/kfac013.

20. Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 2017;17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.

21. Li D., Chai S., Wang H., Dong J., Qin C., Du D., Wang Y., Du Q., Liu S. Drug-induced QT prolongation and torsade de pointes: a real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System database. Front Pharmacol. 2023;14:1259611. doi: 10.3389/fphar.2023.1259611.

22. Kahlon S.S., Sikandar R., Tejovath S., Nair S., Hassan D., Patel K., Peddemul A., Mostafa J.A. Diagnosing Torsades De Pointes Based on Correlation to QT Interval: A Systematic Review. Cureus. 2022;14(8):e27833. doi: 10.7759/cureus.27833.

23. Berger F.A., van der Sijs H., van Gelder T., van den Bemt P.M.L.A. The use of a clinical decision support tool to assess the risk of QT drug-drug interactions in community pharmacies. Ther Adv Drug Saf. 2021;12:2042098621996098. doi: 10.1177/2042098621996098.

24. Tay K.Y., Ewald M.B., Bourgeois F.T. Use of QT-prolonging medications in US emergency departments, 1995-2009. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014;23(1):9-17. doi: 10.1002/pds.3455.

25. Chaverri-Fernández J.M., Díaz-Madriz J.P., Zavaleta-Monestel E., Cordero-García E., Fallas-Mora A., Escalona-Rodríguez R. The risk of treatment-induced QT interval prolongation. Farm Hosp. 2022;46(3):116-120..

26. Mangona E., Sandonato E., Brothers T.N., Pawasauskas J. Drug-Induced QTc Prolongation: What We Know and Where We

Are Going. Curr Drug Saf. 2022;17(2):100-113. doi: 10.2174/1574886316666210922153059.

27. Wolfes J., Sörgel R., Ellermann C., Frommeyer G., Eckardt L. Mechanisms underlying spontaneous termination of Torsade de Pointes in an experimental model of long QT syndrome. Heart Rhythm. 2024:S1547-5271(24)03423-4. doi: 10.1016/j.hrthm.2024.10.009.

28. Uchikawa M., Hashiguchi M., Shiga T. Drug-Induced QT Prolongation and Torsade de Pointes in Spontaneous Adverse Event Reporting: A Retrospective Analysis Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database (2004-2021). Drugs Real World Outcomes. 2022;9(4):551-559. doi: 10.1007/s40801-022-00328-0.

29. Tisdale J.E., Chung M.K., Campbell K.B., Hammadah M., Joglar J.A., Leclerc J., Rajagopalan B.; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020;142(15):e214-e233. doi: 10.1161/CIR.0000000000000905.

30. Giudicessi J.R., Noseworthy P.A., Friedman P.A., Ackerman M.J. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). Mayo Clin Proc 2020; 95: 1213-1221. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024.

31. Thu Kyaw M., Maung Z.M. Hypokalemia-Induced Arrhythmia: A Case Series and Literature Review. Cureus. 2022;14(3):e22940. doi: 10.7759/cureus.22940.

32. Vehmeijer J.T., Koyak Z., Leerink J.M., Zwinderman A.H., Harris L., Peinado R., Oechslin E.N., Robbers-Visser D., Groenink M., Boekholdt S.M., de Winter R.J., Oliver J.M., Bouma B.J., Budts W., Van Gelder I.C., Mulder B.J.M., de Groot J.R. Identification of patients at risk of sudden cardiac death in congenital heart disease: The PRospEctiVE study on implaNTable cardIOverter defibrillator therapy and suddeN cardiac death in Adults with Congenital Heart Disease (PREVENTION-ACHD). Heart Rhythm. 2021;18(5):785-792. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.01.009.

33. Robison L.B., Brady W.J., Robison R.A., Charlton N. QT interval prolongation and the risk of malignant ventricular dysrhythmia and/or cardiac arrest: Systematic search and narrative review of risk related to the magnitude of QT interval length. Am J Emerg Med. 2021;49:40-47. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.032.

34. Santoro F., Monitillo F., Raimondo P., Lopizzo A., Brindicci G., Gilio M., Musaico F., Mazzola M., Vestito D., Benedetto R.D., Abumayyaleh M., El-Battrawy I., Santoro C.R., Di Martino L.F.M., Akin I., De Stefano G., Fiorilli R., Cannone M., Saracino A., Angarano S., Carbonara S., Grasso S., Di Biase L., Brunetti N.D. QTc Interval Prolongation and Life-Threatening Arrhythmias During Hospitalization in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Results From a Multicenter Prospective Registry. Clin Infect Dis. 2021;73(11):e4031-e4038. doi: 10.1093/cid/ciaa1578.

35. Shah S.R., Park K., Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. Curr Probl Cardiol. 2019;44(3):92-106. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002.

36. Velcea A.E., Mihaila Baldea S., Nicula A.I., Vinereanu D. The role of multimodality imaging in the selection for implantable cardioverter-defibrillators in heart failure: A narrative review. J Clin Ultrasound. 2022;50(8):1066-1072. doi: 10.1002/jcu.23281.

37. Donnellan E., Wazni O.M., Hanna M., Saliba W., Jaber W., Kanj M. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in transthyretin cardiac amyloidosis. Pacing Clin Electrophysiol. 2020;43(11):1401-1403. doi: 10.1111/pace.14023.

38. Khan K., Kim J.A., Gurgu A., Khawaja M., Cozma D., Chelu M.G. Innovations in Cardiac Implantable Electronic Devices. Cardiovasc Drugs Ther. 2022;36(4):763-775. doi: 10.1007/s10557-021-07163-5.

39. Biton Y., Rosero S., Moss A.J., Goldenberg I., Kutyifa V., McNitt S., Polonsky B., Baman J.R., Zareba W. Primary prevention with the implantable cardioverter-defibrillator in high-risk long-QT syndrome patients. Europace. 2019;21(2):339-346. doi: 10.1093/europace/euy149.

40. Ahsan S., Tousoulis D., Papageorgiou N. Implantable cardioverter-defibrillators: The shock "Paradox". Hellenic J Cardiol. 2020;61(6):428-429. doi: 10.1016/j.hjc.2020.12.005.

REFERENCES

1. Castiglione A., Odening K. QT-Zeit – Was fange ich eigentlich damit an? [QT Interval and Its Prolongation - What Does It Mean?]. Dtsch Med Wochenschr. 2020;145(8):536-542. doi: 10.1055/a-0969-6312.

2. Uvelin A., Pejaković J., Mijatović V. Acquired prolongation of QT interval as a risk factor for torsade de pointes ventricular tachycardia: a narrative review for the anesthesiologist and intensivist. J Anesth. 2017;31(3):413-423. doi: 10.1007/s00540-017-2314-6.

3. Beach S.R., Celano C.M., Sugrue A.M., Adams C., Ackerman M.J., Noseworthy P.A., Huffman JC. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. Psychosomatics. 2018;59(2):105-122. doi: 10.1016/j.psym.2017.10.009.

4. Uryasev O.M., Zhukova L.A., Glotov S.I., Alexeeva E.A., Maksimtseva E.A. QT prolongation and shortening – predictors of sudden cardiac death. The Zemstvo doctor. 2020;1:27-32. (In Russian)

5. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. The effect of individual groups of drugs on the risk of prolongation of the QTc interval. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 95–106. doi: 10.26442/20751753.2019.10.190447 (In Russian)

6. Marengoni A., Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. BMJ. 2015;350:h1059. doi: 10.1136/bmj.h1059.

7. Marostica E., Van Ammel K., Teisman A., Boussery K., Van Bocxlaer J., De Ridder F., Gallacher D., Vermeulen A. Modelling of drug-induced QT-interval prolongation: estimation approaches and translational opportunities. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2015;42(6):659-79. doi: 10.1007/s10928-015-9434-0.

8. Khatib R., Sabir F.R.N., Omari C., Pepper C., Tayebjee M.H. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. Postgrad Med J. 2021;97(1149):452-458. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138661.

9. Tan H., Yan X., Chen Y., Huang G., Luo L., Li W., Lan W., Chen C., Xi X. A real-world pharmacovigilance study of drug-induced QT interval prolongation: analysis of spontaneous reports submitted to FAERS. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1363382. doi: 10.3389/fcvm.2024.1363382.

10. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., et al. 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). Eur Heart J 2015; 36: 2793-2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.

11. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., Deal B.J., Dickfeld T., et al. 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. J Am Coll Cardiol 2018; 72: e91-e220

12. Dahlberg P., Diamant U.B., Gilljam T., Rydberg A., Bergfeldt L. QT correction using Bazett's formula remains preferable in long QT syndrome type 1 and 2. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021;26(1):e12804. doi: 10.1111/anec.12804.

13. Yazdanpanah M.H., Naghizadeh M.M., Sayyadipoor S., Farjam M. The best QT correction formula in a non-hospitalized population: the Fasa PERSIAN cohort study. BMC Cardiovasc Disord. 2022;22(1):52. doi: 10.1186/s12872-022-02502-2.

14. Kallergis E.M., Goudis C.A., Simantirakis E.N., Kochiadakis G.E., Vardas P.E. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. Scientific World Journal 2012; 2012: 212178. doi: 10.1100/2012/212178.

15. Baracaldo-Santamaría D., Llinás-Caballero K., Corso-Ramirez J.M., Restrepo C.M., Dominguez-Dominguez C.A., Fonseca-Mendoza D.J., Calderon-Ospina C.A. Genetic and molecular aspects of drug-induced QT interval prolongation. Int J Mol Sci 2021; 22: 8090. doi: 10.3390/ijms22158090.

16. Welten S.J.G.C., van der Heijden A.A., Remmelzwaal S., Blom M.T., Nijpels G., Rutters F., Beulens J.W.J., Elders P.J.M.; ESCAPE-NET investigators. Prolongation of the QTc interval is associated with an increased risk of cardiovascular diseases: The Hoorn study. J Electrocardiol. 2023;80:133-138. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2023.06.001.

17. Vandael E., Vandenberk B., Vandenberghe J., Willems R., Foulon V. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. Int J Clin Pharm. 2017;39(1):16-25. doi: 10.1007/s11096-016-0414-2.

18. Lopez-Medina A.I., Chahal C.A.A., Luzum JA. The genetics of drug-induced QT prolongation: evaluating the evidence for pharmacodynamic variants. Pharmacogenomics. 2022;23(9):543-557. doi: 10.2217/pgs-2022-0027.

19. Valentin J.P., Hoffmann P., Ortemann-Renon C., Koerner J., Pierson J., Gintant G., Willard J., Garnett C., Skinner M., Vargas H.M., Wisialowski T., Pugsley M.K. The Challenges of Predicting Drug-Induced QTc Prolongation in Humans. Toxicol Sci. 2022;187(1):3-24. doi: 10.1093/toxsci/kfac013.

20. Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 2017;17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.

21. Li D., Chai S., Wang H., Dong J., Qin C., Du D., Wang Y., Du Q., Liu S. Drug-induced QT prolongation and torsade de pointes: a real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System database. Front Pharmacol. 2023;14:1259611. doi: 10.3389/fphar.2023.1259611.

22. Kahlon S.S., Sikandar R., Tejovath S., Nair S., Hassan D., Patel K., Peddemul A., Mostafa J.A. Diagnosing Torsades De Pointes Based on Correlation to QT Interval: A Systematic Review. Cureus. 2022;14(8):e27833. doi: 10.7759/cureus.27833.

23. Berger F.A., van der Sijs H., van Gelder T., van den Bemt P.M.L.A. The use of a clinical decision support tool to assess the risk of QT drug-drug interactions in community pharmacies. Ther Adv Drug Saf. 2021;12:2042098621996098. doi: 10.1177/2042098621996098.

24. Tay K.Y., Ewald M.B., Bourgeois F.T. Use of QT-prolonging medications in US emergency departments, 1995-2009. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014;23(1):9-17. doi: 10.1002/pds.3455.

25. Chaverri-Fernández J.M., Díaz-Madriz J.P., Zavaleta-Monestel E., Cordero-García E., Fallas-Mora A., Escalona-Rodríguez R. The risk of treatment-induced QT interval prolongation. Farm Hosp. 2022;46(3):116-120..

26. Mangona E., Sandonato E., Brothers T.N., Pawasauskas J. Drug-Induced QTc Prolongation: What We Know and Where We Are Going. Curr Drug Saf. 2022;17(2):100-113. doi: 10.2174/1574886316666210922153059.

27. Wolfes J., Sörgel R., Ellermann C., Frommeyer G., Eckardt L. Mechanisms underlying spontaneous termination of Torsade de Pointes in an experimental model of long QT syndrome. Heart Rhythm. 2024:S1547-5271(24)03423-4. doi: 10.1016/j.hrthm.2024.10.009.

28. Uchikawa M., Hashiguchi M., Shiga T. Drug-Induced QT Prolongation and Torsade de Pointes in Spontaneous Adverse Event Reporting: A Retrospective Analysis Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database (2004-2021). Drugs Real World Outcomes. 2022;9(4):551-559. doi: 10.1007/s40801-022-00328-0.

29. Tisdale J.E., Chung M.K., Campbell K.B., Hammadah M., Joglar J.A., Leclerc J., Rajagopalan B.; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020;142(15):e214-e233. doi: 10.1161/CIR.0000000000000905.

30. Giudicessi J.R., Noseworthy P.A., Friedman P.A., Ackerman M.J. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). Mayo Clin Proc 2020; 95: 1213-1221. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024.

31. Thu Kyaw M., Maung Z.M. Hypokalemia-Induced Arrhythmia: A Case Series and Literature Review. Cureus. 2022;14(3):e22940. doi: 10.7759/cureus.22940.

32. Vehmeijer J.T., Koyak Z., Leerink J.M., Zwinderman A.H., Harris L., Peinado R., Oechslin E.N., Robbers-Visser D., Groenink M., Boekholdt S.M., de Winter R.J., Oliver J.M., Bouma B.J., Budts W., Van Gelder I.C., Mulder B.J.M., de Groot J.R. Identification of patients at risk of sudden cardiac death in congenital heart disease: The PRospEctiVE study on implaNTable cardIOverter defibrillator therapy and suddeN cardiac death in Adults with Congenital Heart Disease (PREVENTION-ACHD). Heart Rhythm. 2021;18(5):785-792. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.01.009.

33. Robison L.B., Brady W.J., Robison R.A., Charlton N. QT interval prolongation and the risk of malignant ventricular dysrhythmia and/or cardiac arrest: Systematic search and narrative review of risk related to the magnitude of QT interval length. Am J Emerg Med. 2021;49:40-47. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.032.

34. Santoro F., Monitillo F., Raimondo P., Lopizzo A., Brindicci G., Gilio M., Musaico F., Mazzola M., Vestito D., Benedetto R.D., Abumayyaleh M., El-Battrawy I., Santoro C.R., Di Martino L.F.M., Akin I., De Stefano G., Fiorilli R., Cannone M., Saracino A., Angarano S., Carbonara S., Grasso S., Di Biase L., Brunetti N.D. QTc Interval Prolongation and Life-Threatening Arrhythmias During Hospitalization in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Results From a Multicenter Prospective Registry. Clin Infect Dis. 2021;73(11):e4031-e4038. doi: 10.1093/cid/ciaa1578.

35. Shah S.R., Park K., Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. Curr Probl Cardiol. 2019;44(3):92-106. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002.

36. Velcea A.E., Mihaila Baldea S., Nicula A.I., Vinereanu D. The role of multimodality imaging in the selection for implantable cardioverter-defibrillators in heart failure: A narrative review. J Clin Ultrasound. 2022;50(8):1066-1072. doi: 10.1002/jcu.23281.

37. Donnellan E., Wazni O.M., Hanna M., Saliba W., Jaber W., Kanj M. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in transthyretin cardiac amyloidosis. Pacing Clin Electrophysiol. 2020;43(11):1401-1403. doi: 10.1111/pace.14023.

38. Khan K., Kim J.A., Gurgu A., Khawaja M., Cozma D., Chelu M.G. Innovations in Cardiac Implantable Electronic Devices. Cardiovasc Drugs Ther. 2022;36(4):763-775. doi: 10.1007/s10557-021-07163-5.

39. Biton Y., Rosero S., Moss A.J., Goldenberg I., Kutyifa V., McNitt S., Polonsky B., Baman J.R., Zareba W. Primary prevention with the implantable cardioverter-defibrillator in high-risk long-QT syndrome patients. Europace. 2019;21(2):339-346. doi: 10.1093/europace/euy149.

40. Ahsan S., Tousoulis D., Papageorgiou N. Implantable cardioverter-defibrillators: The shock "Paradox". Hellenic J Cardiol. 2020;61(6):428-429. doi: 10.1016/j.hjc.2020.12.005.

Для цитирования: *Кузьмин В.П., Золотовская И.А., Кривова С.П., Хайретдинов Р.К., Родионова В.А., Рубаненко О.А., Давыдкин И.Л. Удлинение интервала QTc: роль полипрагмазии, лекарственное взаимодействие и рекомендации для клинической практики. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 127-135. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-127-135*

To cite: *Kuzmin V.P., Zolotovskaya I.A., Krivova S.P., Khayretdinov R.K., Rodionova V.A., Rubanenko O.A., Davydkin I.L. QTc interval prolongation: role of polypharmacy, drug interaction and considerations for clinical practice. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 127-135. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-127-135*

УДК 616-003.821-07-08
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-136-145

К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОГО АМИЛОИДОЗА

Н.А. Сухова[1], Л.О. Трусова[1], Д.А. Чернов[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] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения особого типа «Кузбасское клиническое патологоанатомическое бюро», пр. Октябрьский, 22, Кемерово, Российская Федерация, 650066

Основные положения

• В статье обобщены современные представления о классификации, патогенезе, основных клинических симптомах, диагностике и подходах к терапии системного амилоидоза. Важным постулатом сегодняшней диагностики амилоидоза является морфологическая идентификация амилоида в биоптатах пораженных тканей, в том числе методом типирования. Целью терапии любого типа амилоидоза остается удаление белков-предшественников, которое оправдывает применение некоторых агрессивных лекарственных режимов или иных радикальных мер. Достижения последних лет в изучении проблемы амилоидоза позволили сформулировать критерии классификации амилоидоза и подходы к лечению, а также существенно улучшить прогноз больных различными типами амилоидоза.

Резюме

Амилоидоз – редко диагностируемое при жизни заболевание. Чаще амилоидоз протекает бессимптомно либо имеет неспецифичные проявления. По этой причине диагностика и лечение зачастую несвоевременны, а результаты терапии малоэффективны. Цель данного аналитического обзора – определить наиболее эффективные методы ранней диагностики и терапии амилоидоза. Таким образом, своевременная диагностика системного амилоидоза и современные подходы к лечению данного заболевания позволят увеличить общую выживаемость пациентов.

Ключевые слова Системный амилоидоз • Диагностика • Биопсия • Масс-спектрометрия • Лечение • Препараты миРНК

Поступила в редакцию: *31.01.2025;* ***поступила после доработки:*** *13.02.2025;* ***принята к печати:*** *14.03.2025*

ON THE ISSUE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SYSTEMIC AMYLOIDOSIS

N.A. Sukhova[1], L.O. Trusova[1], D.A. Chernov[2]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 22A, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056; [2] Kuzbass Clinical Pathology Bureau, 22, Oktyabrsky Ave., Kemerovo, Russian Federation, 650066

Highlights

• The article summarizes modern ideas about the classification, pathogenesis, main clinical symptoms, diagnosis and approaches to the treatment of systemic amyloidosis. An important postulate of today's diagnosis of amyloidosis is the morphological identification of amyloid in biopsies of affected tissues, including by typing. The goal of therapy for any type of amyloidosis remains the removal of precursor proteins, which justifies the use of certain aggressive drug regimens or other drastic measures. Recent achievements in studying the problem of amyloidosis have made it possible to formulate classification criteria for amyloidosis and treatment approaches, as well as significantly improve the prognosis of patients with various types of amyloidosis.

Abstract

Amyloidosis is a rare disease that can be diagnosed during life. More often, amyloidosis is asymptomatic or has non-specific symptoms. For this reason,

Для корреспонденции: *Любовь Олеговна Трусова, lushipole@gmail.com; адрес: ул. Ворошилова, 22А, Кемерово, Российская Федерация, 650056*
Corresponding author: *Lyubov O. Trusova, lushipole@gmail.com; address: 22A, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056*

diagnosis and treatment is carried out untimely, the results of therapy are ineffective. The purpose of this analytical review is to identify the most effective methods for early diagnosis of amyloidosis. To characterize a promising method of amyloidosis therapy for today. Thus, timely diagnosis of systemic amyloidosis and modern approaches to the treatment of this disease will increase the overall survival of patients.

Keywords Systemic amyloidosis • Diagnosis • Biopsy • Mass spectrometry • Treatment • miRNA preparations

Received: *30.01.2025;* ***received in revised form:*** *13.02.2025;* ***accepted:*** *14.03.2025*

Список сокращений

миРНК	– малые интерферирующие молекулы РНК	AL(AH)-амилоидоз	– амилоидоз, белком предшественником которого являются легкие или тяжелые цепи иммуноглобулинов
AA-амилоидоз	– амилоидоз, белком предшественником которого является белок SAA	ATTR-амилоидоз	– амилоидоз, белком предшественником которого является транстиретин

Введение

Амилоидоз относится к категории системных заболеваний, обусловленных накоплением амилоидных белков в отдельно взятом органе или ткани наследственного либо приобретенного генеза [1, 2]. В зависимости от белков-предшественников различают многообразные клинические формы амилоидоза [3]. В клинической практике чаще встречается AA-амилоидоз, белком-предшественником которого является острофазовый белок SAA, и AL- либо AH-амилоидоз, когда в виде белка-предшественника выявляют легкие (L) или тяжелые (H) цепи иммуноглобулинов. Транстиретин – белок, транспортирующий тироксин и ретинол и служащий предшественником транстиретинового амилоидоза (ATTR-амилоидоза) [4, 5].

Целью настоящего обзора явился систематизированный анализ данных о современных методах диагностики и лечения системного амилоидоза.

Первоначальный поиск источников проведен в поисковой системе научной медицинской литературы PubMed, медицинской онлайн-библиотеке BookUp и научной электронной библиотеке «КиберЛенинка». Использованы сочетания ключевых слов на английском языке: systemic amyloidosis, diagnosis of amyloidosis, biopsy, mass spectrometry, modern treatment of amyloidosis, miRNA preparations. Дополнительно для поиска актуальных исследований по современным видам диагностики и лечения амилоидоза использована научная электронная библиотека eLIBRARY.RU. Поиск производен на русском языке, ключевыми словами были: «системный амилоидоз», «амилоид», «статистика выявления амилоидоза», «поражение органов амилоидозом», «диагностика амилоидоза», «фармакотерапия амилоидоза».

Публикации, найденные в базах, были проверены на предмет актуальности и соответствия обзору, релевантными считались работы, соответствующие следующим критериям: период публикации – с 2010 по 2024 г.; обсуждение диагностических критериев и современных методов лечения амилоидоза.

Из обзора исключались публикации с полностью дублирующимися данными и выводами, а в случае частичного пересечения указывались оба источника. Кроме того, дополнительно анализировались работы из списка использованной литературы, представленного в работе, изучались сайты с информационными бюллетенями различных стран, указанными как источники цитирования. В результате был составлен список из статей и ссылок с актуальной информацией по системному амилоидозу. Для систематизация выбранной литературы все соответствующие работы были внесены в таблицу Excel с указанием года публикации, направления исследования, основных тем и концепций, а также выводов. Публикации, не имевшие полной версии для анализа либо включавшие неактуальные данные, были исключены.

Материал и методы: обзор отечественных и зарубежных литературных источников по обсуждаемой проблеме за последние 14 лет (2010–2024 гг.). Данные вскрытия пациентки с системным амилоидозом из собственного архива (макро- и микропрепараты) от 2023 г.

Клинические проявления амилоидоза

Клиническая картина амилоидоза обусловлена тем, какие органы вовлечены в патологический процесс. Вследствие поражения сердечно-сосудистой системы отмечаются одышка, отеки и ортостатическая гипотензия. Нередко встречается нарушение проводимости [6, 7]. Поражение сердца разви-

вается у большей части больных AL-амилоидозом, а также у 50–60% пациентов с ATTR-амилоидозом. Однако патология сердца не характерна для AA-амилоидоза [8, 9].

У больных амилоидной кардиомиопатией по результатам эхокардиографии выявляется несоответствие между низким вольтажом QRS и утолщением стенок левого желудочка. Данные изменения можно объяснить отложением амилоида в интерстициальной ткани миокарда при отсутствии гипертрофии кардиомиоцитов [10, 11]. Рестриктивный тип нарушения диастолической функции левого желудочка при амилоидном поражении сердца приводит к быстрой декомпенсации сердечной недостаточности. Лечение сердечной недостаточности в этой ситуации малоэффективно и у 50% больных заканчивается летальным исходом [11].

При системном амилоидозе отмечено частое поражение органов пищеварительного тракта – до 70% случаев. Важные клинические проявления: выраженная диарея и динамическая кишечная непроходимость. Подобные симптомы, вероятно, обусловлены дисфункцией автономных нервных сплетений, которые приводят к нарушению моторики кишечника. У небольшого количества пациентов диагностируют наличие язвенных дефектов, иногда перфорацию стенок желудочно-кишечного тракта с кровотечением. У части пациентов с амилоидным поражением толстой кишки возможно появление клинической симптоматики, характерной для воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит). Дисфагия у пациентов с амилоидозом указывает на поражение пищевода [8, 12]. Гастропарез, как проявление амилоидного поражения желудка, выявляется примерно в 5% случаев [12].

У большинства обследованных пациентов с наследственной амилоидной полинейропатией на фоне транстиретинового типа амилоидоза и у 35% больных амилоидозом легких цепей иммуноглобулинов выявляют симптомы периферической и автономной нейропатии. Чаще отмечается развитие дистальной симметричной полинейропатии с нарушением температурной и болевой чувствительности нижних конечностей. Поражение тонких нервных волокон в большинстве случаев проявляется парестезиями. У четверти пациентов с амилоидозом легких цепей диагностируют двусторонний туннельный синдром, симптомами которого являются не только болевые ощущения, но также сенсорные и двигательные нарушения в зоне иннервации срединного нерва [13, 14]. Такие симптомы поражения вегетативной нервной системы, как рвота, тошнота, тазовые и эректильные дисфункции, встречаются у 65% больных AL-амилоидозом [12].

Также в системный амилоидоз нередко вовлекаются эндокринные органы. Врачи чаще сталкиваются с амилоидным поражением щитовидной железы и яичек. В щитовидной железе отложение амилоида отмечается примерно у 15% пациентов с первичным амилоидозом и у 20% – с вторичным. При медуллярном раке щитовидной железы микроотложения амилоида в биопсийном материале встречаются более чем у 80% обследованных лиц. Нарушение функции щитовидной железы может быть диагностировано у трети пациентов с амилоидной инфильтрацией [15].

Клинические проявления первичной надпочечниковой недостаточности встречаются редко ввиду того, что для возникновения симптомов и жалоб необходимы диффузное накопление амилоида и деструкция коры надпочечников. В исследовании с участием 374 пациентов с амилоидозом типа AA определены отложения амилоида в надпочечниках у 41% больных при применении компонента P сыворотки крови [16].

Необходимо отметить, что ведущим клиническим признаком AA- и AL-амилоидоза является поражение почек по типу амилоидной нефропатии. Вовлечение почек в патологический процесс отмечено у подавляющего большинства пациентов с AA-амилоидозом, при AL-типе амилоидную нефропатию определяют приблизительно у 90% обследованных больных. Однако частота поражения почек при транстиретиновом амилоидозе составляет 20–23% [8, 17]. Амилоидная нефропатия имеет прогрессирующее течение и протекает с последовательной сменой стадий: протеинурическая, нефротическая, хроническая почечная недостаточность. Лейкоцитурия и гематурия в мочевом осадке не являются типичными признаками амилоидной нефропатии. Также и артериальная гипертония нечасто сопутствует поражению почек при амилоидозе. Стоит отметить , что развитие и прогрессирование хронической почечной недостаточности у ряда пациентов с амилоидозом не исключает наличие клиники развернутого нефротического синдрома и большие размеры почек при инструментальном исследовании [12, 17].

Диагностика амилоидоза

Ввиду неспецифичности клинических симптомов при амилоидозе выявить его в ранние сроки непросто. В среднем необходимо от 6 до 12 мес. для появления первых симптомов и верификации диагноза амилоидоза [18].

По результатам аутопсий, проведенных в России (случайная выборка составила 50 случаев аутопсий, которые включали заболевания органов сердечно-сосудистой системы с отсутствием в заключительном клиническом диагнозе указания на амилоидоз), с гистологическим исследованием на амилоид в 6 (12%) из 50 случаев аутопсий у женщин (100%) в возрасте от 71 до 101 года (средний возраст 87 лет) был обнаружен системный амилоидоз. В каждом случае выявленного системного

амилоидоза в 6 из 6 случаев (100%) имело место поражение сердца. Амилоид был выявлен в легких – 5 (83%) случаев, печени – (66,6%), селезенке – 4 (66,6%), почках – 3 (50%), двенадцатиперстной кишке – 3 (50%) из 6 случаев. В препаратах с раздавленной подкожной жировой клетчаткой живота амилоид определен в 6 из 6 случаев (100%) [19].

В период с 2004 по 2016 г. в Гродненской области (Беларусь) были изучены 34 150 протоколов патологоанатомических вскрытий пациентов, смерть которых наступила в период госпитализации, а также в домашних условиях. Выборка состояла из 33 секционных случаев с гистологически подтвержденным амилоидозом. Возрастной диапазон умерших пациентов – от 25 до 82 лет. Женщины составили большую часть умерших – 22 (65,6%), мужчины – 11 (34,4%). При этом средний возраст умерших женщин был 64,1 года, мужчин – 52,3 года. У 30,3% умерших пациентов с гистологически подтвержденным амилоидозом был диагностирован первичный амилоидоз с учетом этиологии и патогенеза заболевания. В 23 (69,7%) аутопсиях выявлен вторичный амилоидоз, который развился на фоне следующих патологий: ревматоидный артрит – 9 случаев, туберкулез легких – 4, хроническая обструктивная болезнь легких – 3, хронический остеомиелит – 3, анкилозирующий спондилоартрит – 1, системная склеродермия – 1, гемобластоз – 1 [20].

В костном мозге может быть обнаружен плазмоцитоз низкой степени, который характерен для миеломной болезни, при этом, как правило, истинная миеломная болезнь отсутствует. Однако в 10–20% случаев множественной миеломы происходит амилоидное поражение органов.

Для выявления системного амилоидоза следует подробно опрашивать пациента. Обязательны сбор жалоб и установление анамнеза, включая семейный анамнез, наличие сопутствующих заболеваний. Необходимо подробно оценивать физикальный статус больного и при необходимости консультироваться со специалистами других областей медицины [10, 12]. Если при дообследовании у пациента определяются нефротический синдром, сердечная недостаточность с нормальной фракцией выброса, синдром карпального канала или аксональная демиелинизирующая периферическая нейропатия, сопровождающаяся вегетативными нарушениями, необходимо исключить системный амилоидоз.

В рамках лабораторной диагностики системного амилоидоза исследуются электрофорез белков сыворотки крови с иммунофиксацией, количество свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови и их соотношение. Также следует проводить электрофорез белков суточной мочи, определение маркеров повреждения сердца и почек, которые являются наиболее часто поражаемыми органами при амилоидозе. Диагностировать поражение сердца до развития первых симптомов сердечной недостаточности со 100% чувствительностью помогает определение уровня аминоконцевого фрагмента натрийуретического пептида типа B (NT-proBNP) в сыворотке крови [21]. На вовлечении почек в патологический процесс на ранних стадиях сохраненного нормального уровня клубочковой фильтрации указывает альбуминурия. Определение альбуминурии в динамике позволит предотвратить прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии хронической болезни почек [8, 17].

Обнаружение парапротеина является показанием для проведения биопсии подкожно-жировой клетчатки или пораженного органа с последующим гистологическим исследованием полученного биоптата, окраской конго красным для обнаружения амилоида в тканях. У 70% больных амилоидозом легких цепей иммуноглобулинов биопсия слизистого и подслизистого слоев прямой кишки позволяет выявить амилоид. Информативность биопсии слюнной железы достигает 90% [10, 22]. Аспирационная биопсия подкожной жировой клетчатки имеет высокий профиль безопасности. При AL-типе амилоидоза чувствительность данного метода исследования составляет 80% [2, 12].

В случае обнаружения амилоидных депозитов необходимо типирование амилоида, так как идентификация белка-предшественника имеет решающее значение для дальнейшей терапии. «Золотым стандартом» типирования амилоида является протеомный анализ на основе масс-спектрометрии [21–23]. Следует проводить типирование амилоида биоптата пораженной ткани. Данное исследование является обязательным условием в выборе терапии, направленной на подавление выработки белка-предшественника.

Эффективным методом оценки общего содержания амилоида в тканях служит сцинтиграфия с использованием препаратов, меченных технецием-99m. К примеру, может быть продемонстрировано высокое сродство к отложениям амилоида в миокарде [8, 10, 21].

Патоморфологическое описание амилоидоза внутренних органов

Амилоидоз селезенки: селезенка увеличена в размере, поверхность гладкая, на разрезе имеется характерный рисунок: на светло-коричневом фоне определяются мелкие полупрозрачные сероватые очаги, напоминающие зерна саго. «Саговая селезенка» – начальная стадия амилоидоза органа, при которой амилоид откладывается в лимфатических фолликулах. «Сальная селезенка»: увеличена в размере, поверхность разреза гладкая, со стертым рисунком, пульпа желтовато-красного цвета с сальным блеском, блестящая, ткань органа плотная. Диффузное выпадение амилоида в стенках сину-

сов, сосудов и по ходу ретикулярных волокон сопровождается увеличением массы селезенки (до 500 г и более) [24].

Амилоидоз почки: почка несколько увеличена в размерах, плотная, бледно-серая с сальным блеском на разрезе. Корковый слой широкий, матовый, мозговое вещество серо-розового цвета, сального вида («большая сальная почка») [24].

Амилоидоз печени: печень увеличена в размерах, плотной консистенции и с сальным блеском на разрезе [24].

Далее представлены данные из собственного наблюдения пациентки 66 лет, умершей в отделении реанимации ГАУЗ ККБСМП в июне 2023 г., с выявленным при жизни амилоидозом легких (рис. 1), сердца (рис. 2), печени (рис. 3), желудка, надпочечников (рис. 4), подтвержденным гистологически.

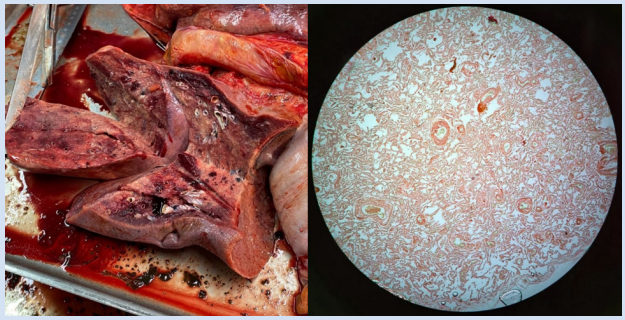


Рисунок 1. Легкие
Figure 1. Lungs

Амилоидоз легких

Макроскопическое описание: легкие тотально уплотнены, на разрезе маловоздушные, серые, малокровные.

Микроскопически: в просветах альвеол гомогенные эозинофильные массы, кровоизлияния. Часть альвеол с явлениями дис- и ателектазов. В межальвеолярных септах расширенные полнокровные сосуды с диапедезными кровоизлияниями. В капиллярах альвеолярных перегородок отложения амилоидных масс.

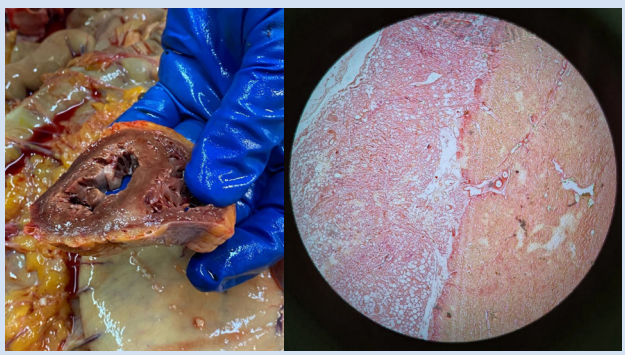


Рисунок 2. Сердце
Figure 2. Heart

Амилоидоз сердца

Макроскопическое описание: сердце плотное, маленькое, полости не расширены. Эндокард и створки клапанов тонкие, беловатые, гладкие. Толщина стенки левого желудочка – 1,1 см, правого – 0,3 см, межжелудочковой перегородки – 1,2 см. Миокард на разрезе коричневый, неравномерно наполнен кровью, тусклый. Коронарные артерии эластичные, интима гладкая, просветы не сужены. Масса сердца – 280 г.

Микроскопически: утолщение и гипертрофия кардиомиоцитов, зернистая дистрофия, отложение амилоида в сосудах разного калибра и диффузное отложение в межмышечных пространствах.

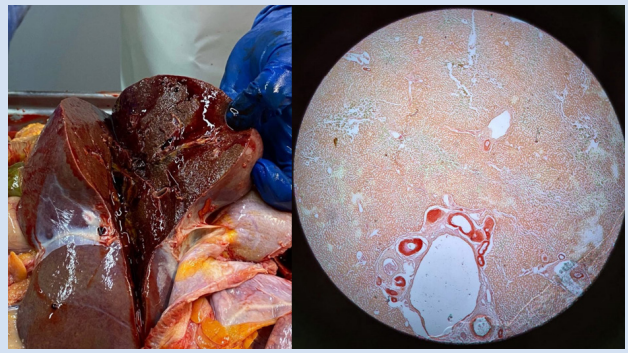


Рисунок 3. Печень
Figure 3. Liver

Амилоидоз печени

Макроскопическое описание: печень плотно-эластичной консистенции, поверхность гладкая, на разрезе серовато-розовая, с рассеянными мелкими геморрагиями.

Микроскопически: гепатоциты с явлениями зернистой и мелковакуольной дистрофии. В стенках сосудов (артерий и артериол) отложения амилоидных масс.

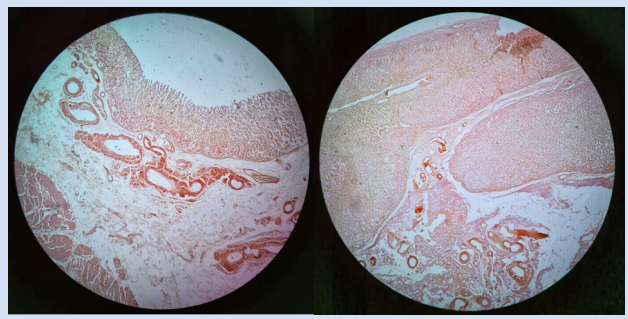


Рисунок 4. Желудок, надпочечник
Figure 4. Stomach, adrenal gland

Амилоидоз желудка и надпочечника

Макроскопическое описание: слизистая желудка сглажена, бледно-серая, по вершинам складок малой кривизны единичные геморрагии в антральном отделе.

Надпочечники листовидной формы, очень тонкие. Деление на слои сохранено, кора толщиной 0,1 см бледно-желтая. Масса правого и левого надпочечников по 2,0 г и размерами по 2 × 0,5 × 1 см.

Микроскопически: амилоидные массы по ходу сосудов в подслизистом слое желудка и в ткани надпочечника.

Лечение системного амилоидоза

Основная цель лечения любого типа амилоидоза заключается в замедлении или приостановлении прогрессирования заболевания путем уменьшения количества или удаления белков-предшественников. Активная терапия хронического воспаления, на фоне которого развивается АА-амилоидоз, приводит к уменьшению выработки сывороточного амилоидного белка А. Это ведет к уменьшению выраженности клинических симптомов, предотвращению прогрессирования процесса, улучшению прогноза для жизни. Ключевым аспектом лечения AL-амилоидоза является подавление пролиферации клона плазматических клеток, что способствует уменьшению выработки легких цепей иммуноглобулинов [3].

Учитывая быстропрогрессирующее течение системного амилоидоза, важно применение быстродействующих схем лечения с использованием противоопухолевого препарата бортезомиба – высокоселективного обратимого ингибитора активности протеасомы 26S [3].

Подкожное введение бортезомиба имеет высокий профиль безопасности. Схема терапии бортезомибом совместно с мелфаланом и дексаметазоном: бортезомиб назначается в дозе 1,3 мг/м^2 внутривенно или подкожно в 1, 5, 8 и 11-й дни цикла, мелфалан принимается в дозе 0,15 мг/кг внутрь с 1-го по 4-й день, дексаметазон – 20 мг в сутки внутрь в 1, 5, 8 и 11-й дни. Для больных декомпенсированной сердечной недостаточностью оправдана схема терапии мелфаланом для приема внутрь в дозе 0,15 мг/кг с 1-го по 4-й дни и преднизолоном в дозе 0,8 мг/кг с 1-го по 7-й день [18].

Эффективность терапии, получаемой пациентом, оценивается по определенным показателям в динамике. К ним относятся белок NT-proBNP, значимым считается снижение уровня маркера на 30% и более, и протеинурия, когда уменьшение выделения белка на 75% и более расценивается как положительный эффект [7, 17, 18].

В конце XX в. для лечения транстиретинового амилоидоза была предложена генная хирургическая терапия. Она предполагала замену собственной печени на трансплантат, синтезирующий нормальный транстиретин. Результаты, полученные после первых операций, показали значительное замедление прогрессирования заболевания у наблюдаемых пациентов. Со временем стало понятно, что неизмененный транстиретин у больных после трансплантации печени также подвергается захвату амилоидом, приводя к прогрессированию заболевания.

В отдельных случаях амилоидоза легких цепей иммуноглобулинов или транстиретинового типа амилоидоза с поражением сердца успешным методом лечения считается пересадка сердца. Пациентам с AL-амилоидозом после трансплантации сердца с целью предотвращения рецидивов необходима агрессивная химиотерапия, направленная на лечение нарушений со стороны клональных плазматических клеток.

Для пациентов с симптоматической амилоидной полинейропатией или с кардиомиопатией возможно использование терапии анти-TTR [3]. С этой целью апробирован препарат тафамидис, который нужно принимать пожизненно в дозе 20 мг/сут внутрь [25]. Тафамидис связывается с транстиретином, предотвращает его диссоциацию на мономеры и замедляет амилоидогенез [10].

На данный момент в мире разрабатываются новые лекарственные средства для лечения системного амилоидоза. Механизм действия препаратов основан на РНК-интерференции, направлен на прекращение синтеза основных патологических белков вследствие нарушения транскрипции матричной РНК при помощи малых молекул РНК, кодирующих данные белки [26]. Первым зарегистрированным лекарственным средством миРНК стал патисиран (2018 г.). Данный препарат предназначен для лечения полинейропатии у пациентов с транстиретиновым амилоидозом.

В первых клинических исследованиях патисирана, в которых изучались дозы от 0,01 до 0,5 мг/кг, установлено, что при внутривенном введении препарат не накапливается в нецелевых органах. Двухлетнее открытое плацебо-контролируемое клиническое исследование показало выраженное снижение (~82%) концентрации транстиретина у пациентов с амилоидозом в сравнении с группой контроля. Такие показатели, как двигательные функции и общее качество жизни пациентов, оставались стабильными на протяжении всего исследования. Кроме того, не отмечено значимых изменений эхокардиографических параметров и уровней сердечных биомаркеров.

Плацебо-контролируемые клинические испытания III фазы, в которых изучался прием патисирана в дозе 0,3 мг/кг однократно каждые 3 нед. в течение полутора лет, доказали эффективность и безопасность препарата. У пациентов с наследственным транстиретиновым амилоидозом, получавших препарат, регистрировалось уменьшение толщины сердечной стенки, увеличение диастолического объема и сердечного выброса [27].

Вутрисиран является вторым зарегистрированным препаратом миРНК-терапии для лечения наследственного транстиретинового амилоидоза с полинейропатией. Способ введения: подкожно 1 раз в 3 мес. [26, 28]. Проводились исследования HELIOS-B, посвященные оценке эффективности и безопасности вутрисирана у пациентов с ATTR-кардиопатией. Препарат или плацебо в дозе 25 мг вводились подкожно каждые 12 нед. в течение 36 мес.

Всего было рандомизировано 655 пациентов, из них 397 пациентов получали только вутрисиран. Лечение данным препаратом привело к снижению риска смерти от любой причины и сердечно-сосудистых событий в сравнении с плацебо (коэффициент риска в общей популяции 0,72, 95% доверительный интервал 0,56–0,93, p = 0,01; коэффициент риска в популяции монотерапии 0,67, 95% доверительный интервал 0,49–0,93, p = 0,02) и более низкому риску смерти от любой причины в течение 42 мес. (коэффициент риска 0,65, 95% доверительный интервал 0,46–0,90, p = 0,01). Также на фоне лечения вутрисираном отмечалось менее выраженное ухудшение функционального статуса пациентов, оцененного в 6-минутном тесте ходьбы (среднеквадратичное отклонение 26,5 м, 95% доверительный интервал 13,4–39,6; p менее 0,001), а также менее выраженное прогрессирование ухудшения качества жизни по KCCQ-OS (среднеквадратичное отклонение 5,8 баллов; 95% доверительный интервал от 2,4 до 9,2; p < 0,001). Аналогичные преимущества наблюдались в популяции монотерапии вутрисираном. Частота побочных эффектов была одинаковой в двух группах (99% в группе вутрисирана и 98% в группе плацебо); серьезные побочные эффекты наблюдались у 62% пациентов в группе вутрисирана и у 67% пациентов в группе плацебо [29].

Одной из причин летального исхода пациентов с системным амилоидозом является хроническая почечная недостаточность. Для коррекции электролитных нарушений у больных проводится гемодиализ или постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, который позволяет улучшить прогноз данных пациентов.

Трансплантация почки является эффективным методом лечения хронической почечной недостаточности, обусловленной системным амилоидозом. Пересадка проводится больным с медленным прогрессированием заболевания, у которых отсутствуют признаки поражения сердца и желудочно-кишечного тракта. Согласно статистическим данным, 5-летняя выживаемость больных составляет 65%, а трансплантата – 62%, что сопоставимо с подобными показателями в других группах больных хронической почечной недостаточностью. У 30% больных в пересаженной почке может вновь развиться амилоидоз, однако он становится причиной потери трансплантата лишь в 2–3% случаев [8, 17].

Для лечения хронической сердечной недостаточности у больных системным амилоидозом предпочтительно использование петлевых диуретиков (торасемид) в небольших дозировках. Высокие дозы диуретиков уменьшают кровенаполнение левого желудочка, снижая сердечный выброс, что ведет к гипотонии, обморокам. Бета-адреноблокаторы также уменьшают частоту сокращений сердца, объем сердечного выброса и уровень артериального давления. Такие препараты, как сердечные гликозиды и недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), могут накапливаться в амилоиде и способствовать возникновению нарушения проводимости сердца, поэтому противопоказаны пациентам с амилоидной кардиомиопатией [4, 10, 11].

Нарушения ритма по типу желудочковых тахиаритмий требуют установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора с целью профилактики внезапной сердечной смерти. Наличие синдрома слабости синусового узла и атриовентрикулярной блокады являются показаниями для имплантации искусственного водителя ритма [8, 11, 12].

Пролонгированные препараты соматостатина, в частности, октреотид-лонг в дозе 20 мг один раз в месяц, доказали высокую эффективность в коррекции нарушений моторики кишечника [8, 12]. Для купирования болевого синдрома у пациентов с амилоидной полинейропатией целесообразно назначение адъювантных анальгетиков-антиконвульсантов, антидепрессантов [8].

Прогноз при амилоидозе

В целом стоит отметить малоблагоприятный прогноз при основных типах системного амилоидоза. Течение заболевания тесно связано с конкретным типом амилоидоза и пораженной системой органов. Однако при своевременном правильно подобранном патогенетическом и симптоматическом лечении, а также поддерживающей терапии продолжительность жизни многих пациентов остается немалой. Наименее благоприятным прогнозом характеризуется AL-тип амилоидоза, при котором средняя продолжительность жизни не превышает года. Отмечено, что без лечения ATTR-амилоидоз в течение 5–15 лет прогрессирует до терминальной стадии сердечной недостаточности или поражения отделов нервной системы. Прогноз пациентов при AA-амилоидозе напрямую связан с эффективностью лечения основного аутоиммунного, инфекционного или опухолевого заболевания.

Заключение

Вовлечение в патологический процесс различных органов и систем объясняет разнообразие жалоб пациента и клинических симптомов при амилоидозе. Данная проблема определяет дифференциально диагностические трудности и позднюю верификацию диагноза, что приводит в конечном итоге к несвоевременному старту терапии и развитию осложнений. Основными методами диагностики амилоидоза являются биопсия подкожно-жирового слоя или пораженного органа с окраской конго красным и дальнейшее типирование амилоида путем протеомного анализа на основе масс-спектрометрии. В настоящее время разрабатываются

новые лекарственные препараты, основанные на генной инженерии. Механизм их действия включает нацеливание и инициирование прекращения транскрипции наиболее важных мРНК, которые кодируют основные патологические белки. С 2018 г. в практике используется патисиран (препарат миРНК), с 2022 г. – вутрисиран, необходимые для лечения транстиретинового амилоидоза с полинейропатией. Не теряет актуальности симптоматическое лечение осложнений системного амилоидоза, в частности применение β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, петлевых диуретиков при застойной сердечной недостаточности, использование адъювантных анальгетиков при полинейропатии, препараты соматостатина для контроля кишечной моторики. С XX в. для лечения ATTR-амилоидоза используют трансплантацию печени, на данный момент активно занимаются пересадкой сердца и почек. Отмечена пятилетняя выживаемость больных и трансплантата после пересадки почки (65 и 62% соответственно), что является прогностически благоприятным результатом. Таким образом, разработка новых методов диагностики и лечения позволяет улучшить прогноз течения системного амилоидоза у пациентов.

Конфликт интересов

Н.А. Сухова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.О. Трусова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Чернов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Сухова Наталья Александровна, кандидат медицинских наук доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6223-3377

Трусова Любовь Олеговна, ассистент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6038-6214

Чернов Дмитрий Александрович, врач-патологоанатом государственного бюджетного учреждения здравоохранения особого типа «Кузбасское клиническое патологоанатомическое бюро», Кемерово, Российская Федерация

Author Information Form

Sukhova Natalia A., PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6223-3377

Trusova Lyubov O., Assistant Professor, Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6038-6214

Chernov Dmitry A., Pathologist at the Kuzbass Clinical Pathology Bureau, Kemerovo, Russian Federation, State Budgetary healthcare institution of a special type

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Батюшин М.М., Аблякимова Л.Р., Сарвилина И.В. Редкая форма системного амилоидоза с поражением почек-Afib-амилоидоз. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(1):106-112. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-106-112

2.Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Lancet. 2016;387(10038):2641-54. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01274-X

3. Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П., Козловская Л.В., Моисеев С.В., Фомичева Е.И., Береговская С.А., Мершина Е.А., Костина С.А., Стрижаков Л.А., Рамеева А.С., Тао П.П., Драпкина О.М. Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(3):349-358. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-349-358

4. Волошинова Е.В., Хоркина И.Ю., Дзюбан А.М. и др. Системный амилоидоз с поражением сердца: особенности

течения и трудности диагностики. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(4): 312-320. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4 312-320. EDN: KRLRKW

5. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. Amyloid. 2020;27(4):217-22. DOI:10.1080/13506129.2020.1835263

6. Kapoor P., Thenappan T., Singh E. Et al. Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management // Am. J. Med. 2011. Vol. 124. № 11. P. 1006–1015. DOI. org/10.1016/j.amjmed.2011.04.013

7. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;142(1):E7-22. DOI:10.1161/CIR.0000000000000792

8. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза / Л. В. Лысенко, В. В. Рамеев, С. В. Моисеев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29, № 1. – С. 13-24. DOI:10.32756/0869-5490-2020-1-13-24

9. Bonderman D, Pölzl G, Ablasser K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. Wien Klin Wochenschr. 2020;132(23-24):742-61. DOI:10.1007/s00508-020-01781-z

10. Енисеева Е.С. Амилоидная кардиомиопатия: диагностика и лечение. Байкальский медицинский журнал. 2023; 2(4): 11-23. Doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-4-11-23

11. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). Clin Res Cardiol. 2021;110(4):479-506. DOI:10.1007/s00392-020-01799-3

12. Бакулина Н.В., Некрасова А.С., Гудкова А.Я. и др. Системный амилоидоз: клинические проявления и диагностика // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 68–76. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-68-76

13. Pearson K.T., Vota S. Amyloidosis and its management: amyloid neuropathies // Curr. Probl. Cancer. 2016. Vol. 40. № 5–6. P. 198–208 DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2016.08.001

14.Rowczenio D, Quarta CC, Fontana M, et al. Analysis of the TTR gene in the investigation of amyloidosis: A 25-year single UK center experience. Hum Mutat. 2019;40(1):90-6. DOI:10.1002/humu.23669

15. Деунежева С.М., Дзеранова Л.К., Перепелова М.А., Шутова А.С., Пигарова Е.А., Солдатова Т.В., Бондаренко Е.В., Дворяньчиков Я.В., Михеенков А.А., Абросимов А.Ю., Трошина Е.А. Амилоидный зоб: трудности дифференциальной диагностики, выбор тактики лечения // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2024. — Т. 20.— No1. —С. 49-55. doi: https://doi.org/10.14341/ket12797

16. Ozdemir D, Dagdelen S, Erbas T. Endocrine involvement in systemic amyloidosis. Endocr Pract. 2010 Nov-Dec;16(6):1056-63. doi: 10.4158/EP10095.RA. PMID: 20570812.

17. Мухин, Н. А. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание / гл. Ред. Н. А. Мухин. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 608 с.

18. Пирогова О.В. Амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов (AL-амилоидоз). Обзор литературы. Вестник гематологии, том XIX, №4, 2023. С. 34-52.

19. Степанова, Е. А. Системный амилоидоз как находка на аутопсии / Е. А. Степанова // Абрикосовские чтения: Материалы научно-практической конференции, Москва, 19–20 мая 2023 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА", 2023. – С. 117-120.

20. Прокопчик, Н. И. Характеристика амилоидоза печени и других органов по данным аутопсий / Н. И. Прокопчик // Гепатология и гастроэнтерология. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 80-84.

21. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al: Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. Circ Heart Fail 12(9):e006075, 2019. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075

22. Vaxman I., Gertz M. Recent advances in the diagnosis, risk stratification and management of systemic light-chain amyloidosis // Acta Haematol. 2019. Vol. 141. № 2. P. 93–106. DOI: 10.1159/000495455

23. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/ HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2 evidence base and standardized methods of imaging. J Nucl Cardiol. 2019;26(6):2065-123. DOI:10.1007/s12350-019-01760-6

24. Прокопчик Н. И. Патологическая анатомия. Макроскопическая диагностика: учебное пособие для студентов учреждений, обеспечивающих получение высшего образования по специальности «Медико-диагностическое дело» / Н. И. Прокопчик, А. В. Шульга. - Гродно: гргму, 2019. - 240 с.

25. Gundapanenia BK, Sultanb MB, Keohaneb DJ, Schwartz JH. Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Eur J Neur 2018;25:464-8. doi:10.1111/ene.13510

26. Мотринчук А. Ш., Касимова А. Р. Малая интерферирующая РНК: потенциал использования в условиях реальной клинической практики. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2024;4(1):3-13.

27. Шиловский И.П., Пасихов Г.Б., Смирнов В.В., Кофиади И.А., Попова М.В., Струева П.А., Хаитов М.Р. Применение терапевтических нуклеиновых кислот и интерференции РНК для создания средств персонализированной медицины. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2024;24(2):157–171. https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-2-157-171

28. Лавров А.В., Заклязьминская Е.В. Генная терапия кардиомиопатий: возможности и ближайшие перспективы // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 32–46. DOI: https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-32-46

29. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. Vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. N Engl J Med. 2024;Epub ahead of print. doi: 10.1056/NEJMoa2409134.

REFERENCES

1. Batiushin M.M., Ablyakimova L.R., Sarvilina I.V. A rare form of systemic amyloidosis with kidney damage-AFIB-amyloidosis. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2023;4(1):106-112. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-106-112 (in Russian)

2. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Lancet. 2016;387(10038):2641-54. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01274-X

3. Rameev V.V., Myasnikov R.P., Vinogradov P.P., Kozlovskaya L.V., Moiseev S.V., Fomicheva E.I., Beregovskaya S.A., Mershina E.A., Kostina S.A., Strizhakov L.A., Rameeva A.S., Tao P.P., Drapkina O.M. Systemic ATTR-amyloidosis, a Rare Form of Internal Organ Damage. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(3):349-358. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-349-358 (in Russian)

4. Voloshinova E.V., Khorkina I.Yu., Dzuban A.M. et al.

Systemic Amyloidosis with Cardiac Involvement: Features of Course and Diagnostic Difficulties. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(4): 312-320. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-312-320. EDN: KRLRKW (in Russian)

5. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. Amyloid. 2020;27(4):217-22. DOI:10.1080/13506129.2020.1835263

6. Kapoor P., Thenappan T., Singh E. Et al. Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management // Am. J. Med. 2011. Vol. 124. № 11. P. 1006–1015. DOI. org/10.1016/j.amjmed.2011.04.013

7. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;142(1):E7-22. DOI:10.1161/CIR.0000000000000792

8. Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. Clin Pharmacol DOI:10.32756/0869-5490-2020-1-13-24 Ther. 2020;29(1):13-24 (in Russian)

9. Bonderman D, Pölzl G, Ablasser K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. Wien Klin Wochenschr. 2020;132(23-24):742-61. DOI:10.1007/s00508-020-01781-z

10. Eniseeva E.S. Amyloid cardiomyopathy: diagnosis and treatment. Baikal Medical Journal. 2023; 2(4): 11-23. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-4-11-23 (in Russian)

11. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). Clin Res Cardiol. 2021;110(4):479-506. DOI:10.1007/s00392-020-01799-3

12. Bakulina N.V., Nekrasova A.S., Gudkova A.Ya., et al. Systemic Amyloidosis: Clinical Manifestations and Diagnosis//Effective pharmacotherapy. 2020. Vol. 16. No. 24. P. 68-76. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-68-76

13. Pearson K.T., Vota S. Amyloidosis and its management: amyloid neuropathies // Curr. Probl. Cancer. 2016. Vol. 40. № 5–6. P. 198–208 DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2016.08.001

14.Rowczenio D, Quarta CC, Fontana M, et al. Analysis of the TTR gene in the investigation of amyloidosis: A 25-year single UK center experience. Hum Mutat. 2019;40(1):90-6. DOI:10.1002/humu.23669

15. Deunezhewa SM, Dzeranova LK, Perepelova MA, Shutova AS, Pigarova EA, Soldatova TV, Bondarenko EV, Dvoryanchikov YaV, Mikheenkov AA, Abrosimov AU, Troshina EA. Amyloid goiter: difficulties of differential diagnosis, choice of treatment tactics. Clinical and experimental thyroidology. 2024;20(1):49-55. doi: https://doi.org/10.14341/ket12797 (in Russian)

16. Ozdemir D, Dagdelen S, Erbas T. Endocrine involvement in systemic amyloidosis. Endocr Pract. 2010 Nov-Dec;16(6):1056-63. doi: 10.4158/EP10095.RA. PMID: 20570812.

17. Muhin, N. A. Nefrologija. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie / gl. Red. N. A. Muhin. - Moskva : GJeOTAR-Media, 2020. - 608 s.

18. Pirogova O.V. Amyloidosis of immunoglobulin light chains (al-amyloidosis). Literature review. The bulletin of hematology. Vol. XIX, №4, 2023. P. 34-52.

19. Stepanova, E. A. Sistemnyj amiloidoz kak nahodka na autopsii / E. A. Stepanova // Abrikosovskie chtenija : Materialy nauchno-prakticheskoj konferencii, Moskva, 19–20 maja 2023 goda. – Moskva: Obshhestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju "PRAKTIChESKAJa MEDICINA", 2023. – S. 117-120.

20. Prokopchik N. I. Features of amyloidosis of liver and other organs as revealed by autopsies/ N. I. Prokopchik// Hepatology and Gastroenterology. – 2017; 1(1): 80-84.

21. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al: Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. Circ Heart Fail 12(9):e006075, 2019. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075

22. Vaxman I., Gertz M. Recent advances in the diagnosis, risk stratification and management of systemic light-chain amyloidosis // Acta Haematol. 2019. Vol. 141. № 2. P. 93–106. DOI: 10.1159/000495455

23. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/ HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2 evidence base and standardized methods of imaging. J Nucl Cardiol. 2019;26(6):2065-123. DOI:10.1007/s12350-019-01760-6

24. Prokopchik N. I. Patologicheskaja anatomija. Makroskopicheskaja diagnostika: uchebnoe posobie dlja studentov uchrezhdenij, obespechivajushhih poluchenie vysshego obrazovanija po special'nosti «Mediko-diagnosticheskoe delo» / N. I. Prokopchik, A. V. Shul'ga. - Grodno : grgmu, 2019. - 240 c.

25. Gundapanenia BK, Sultanb MB, Keohaneb DJ, Schwartz JH. Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Eur J Neur 2018;25:464-8. doi:10.1111/ene.13510

26. Motrinchuk AS, Kasimova AR. Small interfering RNA: potential in real-world clinical practice. Real-World Data & Evidence. 2024;4(1):3-13. https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-46. EDN: XVNITY (in Russian)

27. Shilovskiy I.P., Pasikhov G.B., Smirnov V.V., Kofiadi I.A., Popova M.V., Strueva P.A., Khaitov M.R. Application of therapeutic nucleic acids and RNA interference to create products for personalised medicine. Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2024;24(2):157–171. https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-2-157-171 (in Russian)

28. Lavrov A.V., Zaklyazminskaya E.V. Gene therapy of cardiomyopathies: opportunities and current perspectives. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 32–46. DOI: https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-32-46 (in Russian)

29. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. Vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. N Engl J Med. 2024;Epub ahead of print. doi: 10.1056/NEJMoa2409134.

Для цитирования: *Сухова Н.А., Трусова Л.О., Чернов Д.А. К вопросу о диагностике и лечении системного амилоидоза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 136-145. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-136-145*

To cite: *Sukhova N.A., Trusova L.O., Chernov D.A. On the issue of diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases.2025;14(2): 136-145. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-136-145*

УДК 616.13-005.4-085.849.1
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-146-154

ONLINE

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ТЕРАПИИ НА БОЛЕВОЙ СИНДРОМ И ГЕМОДИНАМИКУ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

О.С. Ахмед[1], А.А. Абу Тахун[2], А.А. Али[3], М.Н. Хаттаб[4], Х.А. Ел-Хадидий[5]

[1] Университет современных наук и искусств, город им. 6 октября, Египет; [2] Канадский университет Аль-Ахрам, город им. 6 Октября, Египет; [3] Немецкий университет в Каире, Каир, Египет; [4] Ближневосточный университет, Амман, Иордания; [5] Университет Бенха, ул. Фарид Нада, Бенха, Египет

Основные положения

• Перемежающаяся хромота нижних конечностей является важным симптомом, указывающим на наличие заболеваний периферических артерий.

• Импульсная электромагнитная полевая терапия в сочетании с восстановительными физическими упражнениями представляет собой новый метод, рекомендованный для лечения перемежающейся хромоты нижних конечностей, вызванной заболеванием периферических артерий.

Актуальность	Несмотря на улучшение состояния в покое, перемежающаяся хромота нижних конечностей является важным симптомом у пациентов с заболеваниями периферических артерий (ЗПА). Улучшение вазодилатация/ангиогенеза у пациентов с проблемами кровообращения и добавление импульсной электромагнитной полевой терапии к физическим упражнениям по реабилитации является новым рекомендованным способом лечения перемежающейся хромоты нижних конечностей, вызванной ЗПА.
Цель	Оценка влияния добавления импульсной электромагнитной полевой терапии к упражнениям на эллиптическом тренажере на сосудистую гемодинамику, функциональные показатели и качество жизни у пациентов с ЗПА.
Материалы и методы	Пожилые пациенты с ЗПА были рандомизированы в две группы: первая (n = 20) – тренировки на эллиптических тренажерах и фармакотерапия, назначенная врачом для лечения ЗПА; вторая (группа наблюдения, n = 20) – эллиптические тренажеры и фармакотерапия, назначенная врачом для лечения ЗПА, дополненные импульсной электромагнитной полевой терапией. Курс электромагнитной терапии и тренировок на эллиптических тренажерах длился 8 нед. (3 раза в неделю). Проанализированы следующие показатели: лодыжечно-плечевой индекс, диаметр задней большеберцовой артерии, время появления боли при хромоте в нижних конечностях, дистанция ходьбы при хромоте в нижних конечностях, модифицированная оценка функции ходьбы, краткая форма оценки здоровья SF-36, оценка качества жизни, суммарный балл краткосрочной физической работоспособности, модифицированный тест шестиминутной ходьбы и общая дистанция шестиминутной ходьбы.
Результаты	Установлено, что упражнения на эллиптических тренажерах в сочетании с электромагнитной терапией эффективнее воздействуют на гемодинамические и функциональные показатели, чем изолированные тренировки на эллиптических тренажерах.
Заключение	Полученные гемодинамические и функциональные результаты тренировок на эллиптических тренажерах у пожилых людей с ЗПА могут быть улучшены при добавлении к тренировкам электромагнитной терапии.

Ключевые слова	Электромагнитная терапия • Упражнения на эллиптическом тренажере • Перемежающаяся хромота • Заболевания периферических артерий • Пожилые люди

Поступила в редакцию: *13.09.2024;* ***поступила после доработки:*** *30.11.2024;* ***принята к печати:*** *26.12.2024*

Для корреспонденции: *Омния Саид Махмуд Ахмед, omniasaeedmahmoud2021@gmail.com; адрес: ул. 26 июля, Пересечение улиц Мехвар-роуд и Вахат-роуд, город 6 октября, Египет*

Corresponding author: *Omnia Saeed Mahmoud Ahmed, omniasaeedmahmoud2021@gmail.com; address: 26 July Mehwar Road intersection with Wahat Road, 6th October City, Egypt*

THE IMPACT OF ELECTROMAGNETIC THERAPY ON PAIN AND HEMODYNAMICS IN PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

O.S. Ahmed[1], A.A. Abou Tahoun[2], A.A. Ali[3], M.N. Khattab[4], H.A. El-Hadidy[5]

[1] October University for Modern Sciences and Arts (MSA), 6th October City, Egypt; [2] Ahram Canadian University (ACU), 6th October City, Egypt; [3] German International University (GIU), Cairo, Egypt; [4] Middle East University, Amman, Jordan; [5] Benha University, Benha, Egypt

Highlights

• Intermittent claudication in the lower limbs is a bothersome symptom in patients with peripheral arterial disease (PAD).

• Pulsed electromagnetic therapeutic modality (PEMTM) is a newly recommended intervention for managing PAD-induced lower-limb intermittent claudication when added to exercise rehabilitation.

Background	Despite the improvement with rest, lower-limb intermittent claudication is a bothersome issue/symptom in patients with peripheral arterial disease (PAD). Utilizing its benefits in increasing vasodilation/angiogenesis in patients with circulatory disorders/issues, adding pulsed electromagnetic therapeutic modality (PEMTM) to exercise rehabilitation of PAD is a newly recommended intervention in managing PAD-induced lower-limb intermittent claudication.
Aim	To check the effects of adding PEMTM to elliptical exercise on vascular hemodynamics, functional outcomes, and quality of life in PAD sufferers.
Methods	PAD older men were assigned randomly into the group of elliptical exercise (n = 20, received only elliptical exercise and by-physician prescribed for-PAD pharmacotherapies) or study group (n = 20, received PEMTM, elliptical exercise, and by-physician prescribed for-PAD pharmacotherapies). The eight-week PEMTM or elliptical exercise was applied 3 times weekly. The following outcomes were evaluated: PAD patients' ankle brachial index test, diameter of posterior tibial artery, lower-limb claudication pain time, lower-limb claudication pain distance, modified walking-impairment questionnaire, short-form-36 health survey, disease-specific quality-of-life evaluation by the intermittent claudication questionnaire, summation score of short physical performance battery, pain-free six-minute walked distance, and the total six-minute walked distance.
Results	The present paper showed a significant effect of elliptical exercise alone or combined with PEMTM on all measured parameters with a significant superiority to the combined application of elliptical exercise and PEMTM.
Conclusion	Gained hemodynamic and functional benefits of elliptical exercise in PAD elderly could be magnified by adding PEMTM to elliptical exercise.

Keywords	Electromagnetic therapy • Elliptical exercise • Intermittent claudication • Peripheral arterial disease • Elderly

Received: *13.09.2024;* ***received in revised form:*** *30.11.2024;* ***accepted:*** *26.12.2024*

Список сокращений

DSQoLE-ICQ – disease-Specific Quality-of-Life – Evaluation by The Intermittent Claudication Questionnaire
PAD – peripheral arterial disease
PEMTM – pulsed electromagnetic therapeutic modality
SF36HS – short Form-36 Health Survey

Introduction

Peripheral arterial disease (PAD) is a common atherosclerotic vascular disease in the older population. It is an atherosclerotic occlusive disorder of arterial vessels, excluding coronary and intracranial arteries. PAD's worldwide prevalence exceeds 200 million people. The hallmark/main PAD symptom is the lower-limb intermittent claudication, described as reproducible physical exertion-induced cramping/spasm and/or pain in the PAD patient's lower extremities, which is rapidly relieved with rest or stopping the physical exertion [1].

PAD patients with lower-limb intermittent claudication usually avoid any physical exertion. This avoidance induces weakness of lower limb muscles,

changes of gait and/or lower limb biomechanics, impairment in walking performance, decline in functional performance of daily life activities, and decline in PAD patients' quality of life [2].

The available for-PAD vascular surgical interventions are expensive, associated with repeated hospitalizations, and repeated long-term revascularization procedures. With the reported problems of vascular interventions, exercise rehabilitation is the for-PAD recommended regular first-line therapy. Exercise not only improves PAD patients' cardiovascular/physiological parameters, functional outcomes, and walking-associated pain and distance but also adds better control of abnormal cardiovascular/metabolic profile (hypertension, hyperglycemia, excess weight, and hyperlipidemia) [3].

The good choice of exercise modality has a good impact on PAD patients' adherence to exercise sessions. Due to the low impact/stress of the upper body's weight on lower limb joints and low risk of falls, the good fitting of elliptical trainers to sufferers with knee/back pains, excess weight, frailty, osteoporosis, and sedentary lifestyle makes them prefer elliptical trainers more than bicycles or treadmills during exercise rehabilitation sessions [4]. Moreover, it is documented that using elliptical trainers in the rehabilitation program of patients with cardiovascular risk factors significantly improved their hypertension, hyperglycemia, excess weight, and hyperlipidemia. Improvement of these parameters or risk factors not only improves quality of life but also may improve PAD-associated hallmark symptom, lower-limb intermittent claudication [5].

On the other hand, pulsed electromagnetic therapeutic modality (PEMTM) is a relatively new promising physiotherapeutic tool that employs an electrical current to steer successive magnetic pulses into wounds/ulcers, malfunctioning neurons, non-united fractured bones, inflamed joints, and/or partially obstructed arteries. These magnetic pulses/waves produce a very fine electrical signal that induces a local cellular repair in malfunctioning tissues. Numerous clinical physiotherapeutic trials reported a significant role of PEMTM in improving chronic disease-associated soft tissue dysfunctions, inflammatory reactions, muscular discomfort, and pain [6].

Published reports document a significant role of PEMTM in improving chronic cardiovascular disorders including those associated with vasoconstriction (e.g., coronary artery vasospasm/atherosclerosis and increased systemic/peripheral vascular resistance), thrombotic and clotting dysfunctions (e.g., elevated platelet aggregation and increased levels of coagulation factors), inflammation (e.g., increased number of leukocytes and endothelial adhesive molecules), and vascular hypertrophy/stenosis (increased accumulation of lipids on in the inner arterial walls) [7].

With the great above-mentioned benefits of elliptical exercise and PEMTM in cardiovascular disorders, this study aimed to assess: 1) the effect of elliptical exercise on PAD-associated functional outcomes, vascular hemodynamics, and lower-limb intermittent claudication-associated pain in PAD elderly which was not assessed before; 2) the effect of adding PEMTM to elliptical exercise on PAD-associated functional outcomes, vascular hemodynamics and lower-limb intermittent claudication-associated pain in PAD elderly.

Methods

Design

A randomized PAD trial.

Setting

Forty PAD men were randomly recruited from A local teaching hospital (El-Sahel Teaching Hospital).

Ethics

This PAD research was clinically/legally approved by "Cairo University Local ethical committee" (No: P.T.REC/012/004285). The included PAD men in this study were consented.

Criteria of PAD men

The random selection of 40 PAD patients whose age was ≥ 65 years old was performed by the authors. All PAD men complained of lower-limb intermittent claudication during exertion (i.e. symptomatic PAD men. The included men's value of the ankle-brachial-index test (the value achieved from dividing the PAD patient's systolic blood pressure of one of the ankle arteries by the PAD patient's systolic blood pressure of the brachial artery) ranged between 0.8 to 0.6. The PAD men's body mass index was < 30 kg/m^2.

Patients with benign/malignant malignancies, cardiac insults or pacemakers, spinal disc herniation, ischemic ulcers or gangrenous tissues in lower limbs, arthritis/amputation of lower limb(s), previous angioplasty or vascular surgical interventions, present history of current smoking, and respiratory insults, uncontrolled diabetes and/or hypertension were excluded.

Randomization

The envelop technique randomly assigned PAD older men to a group of elliptical exercise (n = 20, received only elliptical exercise and by-physician prescribed for-PAD pharmacotherapies) or study group (n = 20, received PEMTM, elliptical exercise, and by-physician prescribed for-PAD pharmacotherapies). *Figure* is the randomization chart of this PAD trial. Not participating in the implementation of the recruitment program of men, execution of elliptical exercise or PEMTM program, or examining patients was a requirement for the physical therapist carrying out the randomization mission.

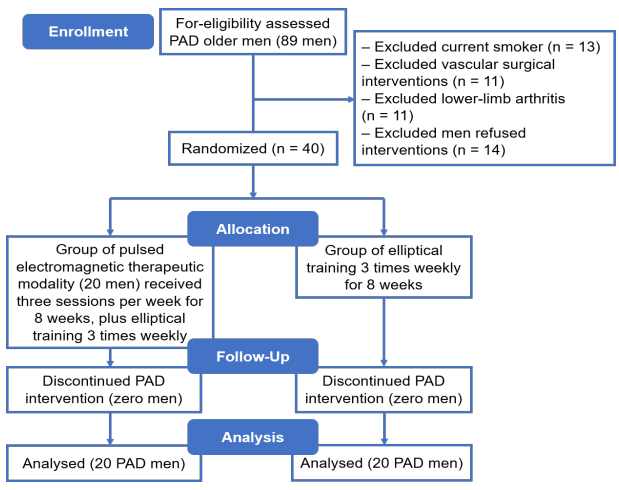
Elliptical training

Both PAD groups received three sessions of low-

to moderate-intensity elliptical exercise per week for 8 weeks on an elliptical trainer (made in China). Before and after every scheduled supervised elliptical exercise session, PAD men achieved a series of 5-minute lower-limb stretching/flexibility exercises. During each session of elliptical exercise, PAD men were directed to perform elliptical exercise to the point of lower-limb intermittent claudication-associated severe pain (score 8), and then take a rest on a chair. As soon as the lower-limb intermittent claudication-associated pain was relieved, they were directed to resume their elliptical exercise. The severity of lower-limb intermittent claudication-associated pain was classified/graded on a visual analogue scale of 1 – 10 : 0 = no lower-limb intermittent claudication-associated pain, 1 = onset of lower-limb intermittent claudication, 5 = lower-limb intermittent claudication-associated moderate pain, 8 = lower-limb intermittent claudication-associated severe pain, and 10 = lower-limb intermittent claudication-associated maximal claudication pain [8]. This cycle (elliptical exercise, followed with rest, then ended by elliptical exercise) was repeated several times during the one-hour supervised session of elliptical exercise.

PEMTM

PAD participants of the study group received a 3-session PEMTM per week for 8 successive weeks. The session of PEMTM intervention was continued for 60 minutes in a supine position. The 70 cm solenoid of the PhysioMG-827 electromagnetic therapy device/unit (ASTAR, Polish manufacturing) was set to be placed/directed over PAD men's legs, ankles, and feet. The PAD men's legs, ankles, and feet were positioned at the center of the space formed by the 70 cm solenoid, close to the center of the wall of the unit's applicators. Each PAD man received a detailed description of the PhysioMG-827 electromagnetic therapy device/unit and the trial's treatment plan.



Participating PAD men in group of exercise or group of electromagnetic therapy plus exercise

Note: *PAD – peripheral arterial disease.*

Primary outcome

PAD patients' ankle brachial index test

Before starting PEMTM intervention, PAD patients' resting ankle brachial index test was used to validate/confirm PAD diagnosis and to categorize the grade of lower-limb intermittent claudication for each man. After ending the PEMTM intervention, ankle brachial index test was performed again to assess the efficacy of PEMTM. Using a Doppler unit (Siemens Acuson X300, German manufacturing), under the supervision of an ultrasonography specialist, ankle brachial index test was detected. The PAD patients' right posterior tibial artery, PAD patients' right dorsalis pedis artery, and PAD patients' right brachial artery were checked for their systolic blood pressure. The perfect value of ankle brachial index test was then pointed by dividing the greater pressure magnitude between the PAD patients' dorsalis pedis artery and the PAD patients' posterior tibial artery by the PAD patients' systolic arm pressure. The PAD patients' left side underwent the identical process/steps [9]. The ankle brachial index test magnitudes measured on PAD patients on the right and left sides were recorded, and the lower number of PAD patients on each side was taken into consideration as the overall ankle brachial index test [10, 11].

Secondary outcomes

Diameter of posterior tibial artery

Using the Doppler unit, under the supervision of an ultrasonography specialist, PAD patients' diameter of the posterior tibial artery was assessed. In both groups, it was measured on the side of the lowest value of ankle brachial index test.

Lower-limb claudication pain time and lower-limb claudication pain distance

Using an electrically operated/automated treadmill, a physiotherapist supervised the PAD patients' performance of on-treadmill graded exercise testing before and after the application of PEMTM intervention to calculate lower-limb claudication pain time and lower-limb claudication pain distance. At the start of the test, all PAD patients were supervised during the 3-minute walking (start of the test) on the horizontally inclined treadmill (0% inclination and a pace/speed of 3.2 km/h). After that, the test treadmill's slope/inclination was gradually raised by 3.5% every three-minute walking while the test treadmill's speed remained unchanged/fixed. The PAD patients' walking on the test treadmill was continued until they experienced the highest non-tolerated level of leg claudication pain, at which the performance of the on-treadmill graded exercise test had to be stopped. The used treadmill has a digital screen that calculated the time taken for the appearance of lower-limb claudication pain time (if this time increased after using PEMTM intervention, it was considered an improvement in lower-limb claudication pain distance). Also, the used treadmill

has a digital screen that calculated the distance taken for the appearance of lower-limb claudication pain distance (if this distance increased after using PEMTM intervention, it was considered an improvement in lower-limb claudication pain distance) [12].

PAD patients' modified walking-impairment questionnaire

Four-category walking disability were assessed in modified walking-impairment questionnaire. The first category contained two items that assessed pain/aching in calves and buttocks, respectively, with a five-Likert scaled response (zero means no difficulty/pain and 5 means great difficulty/pain). The second category contained six items that assessed pain/difficulty during around-home walking, 50-feet walking, 150-feet walking, 300-feet walking, 600-feet walking, 900-feet walking, and 1 500-feet walking. The third category contained four items that assessed pain/aching while walking one block slowly, walking one block at average speed, walking one block quickly, and running/jogging on one block. The fourth category contained four items that assessed pain/aching during climbing one, two, or three flights of stairs. All items of the second, third, and fourth categories were evaluated with six Likert-scaled responses [13].

PAD patients' Short Form-36 Health Survey (SF36HS)

In this PAD trial, we scored the total summation of all SF36HS domains (PAD patients' physical function, PAD patients' bodily pain/tenderness, PAD patients' vitality, PAD patients' mental/psychological health, PAD patients' role restrictions/limitations due to physical issues/problems, PAD patients' overall/general health satisfaction/perceptions, PAD patients' social conditioning/functioning, and PAD patients' role restrictions/limitations due to emotional issues/problems) [13].

Disease-Specific Quality-of-Life Evaluation by The Intermittent Claudication Questionnaire (DSQoLE-ICQ)

In patients with lower-limb intermittent claudication, this questionnaire is validated to be used in the assessment of sufferers' health-associated quality of life [14]. The 16-item DSQoLE-ICQ is scored from a 5-Likert or 6-Likert adjectival scale. The total score of the 16-item DSQoLE-ICQ is equally weighted and transformed to a zero-100 scale, where the minimum score, zero, is the best PAD-related possible health state, while 100 is the PAD-related worst possible health state [1].

Summation Score of Short Physical Performance Battery

The three components of this test were evaluated. The first component was a four-meter walking velocity (a reflection of PAD patients' gait speed). The second component evaluated the five repetitions of chair standing. The third component evaluated the different forms of standing balance such as side-to-side, semi-tandem, and tandem standing. The PAD patients' SS-SPPB ranges from 0–12 (0 means the lowest physical performance during the test while 12 means the highest physical performance during the test) [15].

Pain-free six-minute walk distance and total six-minute walked distance

Pain-free six-minute walked distance and the total walked distance during the six-minute walking test were assessed in PAD groups.

Statistical analysis

To analyze PAD men's data, the paired test of version-18 SPSS (Windows version 18) was used. The PAD patients' significance of any tested variable was < 0.05. As mean ± standard deviation, results of demographic data (body mass index, pack-years of smoking, age, and duration of lower-limb intermittent claudication) or paired tests (used to compare between pre- and post-values of pain-free six-minute walked distance, diameter of posterior tibial artery, DSQoLE-ICQ, ankle brachial index test, SF36HS, lower-limb claudication pain time, modified walking-impairment questionnaire, lower-limb claudication pain distance, total six-minute walked distance, and summation score of short physical performance battery) are expressed. All data showed normal distribution as support by the results of Kolmogorov–Smirnov testing.

Results

As shown in Table 1 and Table 2, a comparison of pre-treatment demographic data (pack-years of smoking, duration of lower-limb intermittent claudication, age, and body mass index) or assessed data (pain-free six-minute walked distance, diameter of posterior tibial artery, DSQoLE-ICQ, ankle brachial index test, SF36HS, lower-limb claudication pain time, modified walking-impairment questionnaire, lower-limb claudication pain distance, total six-minute walked distance, and summation score of short physical performance battery) between PAD groups showed a non-significant difference.

Table 1. Groups' mean ± SD of PAD-associated demographic and PAD-related data

	PEMTM plus elliptical exercise group	Elliptical exercise group	P value
Age of PAD men (years)	71.10 ± 3.82	70.60 ± 3.48	0.667
Body mass index of PAD men (kg/m^2)	26.42 ± 1.98	27.11 ± 1.57	0.229
Duration of intermittent claudication (months)	43.70 ± 4.60	43.65 ± 4.73	0.973
PAD men pack-years of smoking	61.90 ± 5.14	59.45 ± 4.38	0.113

Note: *P value > 0.05, hence significance is not achieved; PAD – peripheral arterial disease; PEMTM – pulsed electromagnetic therapeutic modality; SD – standard deviation.*

Table 2. PAD men's results after ending the exercise alone or exercise plus PEMTM

PAD men's parameters	PEMTM plus elliptical exercise group	Elliptical exercise group	P value (between PAD men groups)
Ankle brachial index test of PAD men	**Mean ± SD**	**Mean ± SD**	
Before	0.71 ± 0.06	0.70 ± 0.07	0.630
After	0.80 ± .07	0.75 ± .07	0.02*
p-value (within PAD group)	< 0.001 *	< 0.001*	
Diameter (mm) of posterior tibial artery (measured on the side of lowest value of ankle brachial index test in PAD men)	**Mean ± SD**	**Mean ± SD**	
Before	1.31 ± 0.20	1.27 ± 0.19	0.520
After	1.71 ± 0.18	1.37 ± 0.28	0.0001*
p-value (within PAD group)	< 0.001 *	< 0.001*	
Lower-limb claudication pain time (seconds) in PAD men	**Mean ± SD**	**Mean ± SD**	
Before	272.90 ± 53.87	275.25 ± 62.73	0.899
After	470.65 ± 61.97	411.15 ± 67.53	0.006*
p-value (within PAD group)	< 0.001*	< 0.001*	
Lower-limb claudication pain distance (meter) in PAD men	**Mean ± SD**	**Mean ± SD**	
Before	154.20 ± 32.88	149.15 ± 33.89	0.635
After	305.50 ± 33.20	245.15 ± 33.18	0.0001*
p-value (within PD group)	< 0.001 *	< 0.001 *	
Items of Four-Category Modified walking impairment questionnaire	**Mean ± SD**	**Mean ± SD**	
Before	63.8500 ± 12.27	70.30 ± 15.16	0.147
After	52.90 ± 11.90	62.55 ± 14.24	0.025*
p-value (within PAD group)	< 0.001 *	< 0.001 *	
Pain-free six-minute walked distance (meter)			
Before	153.65 ± 67.79	155.10 ± 62.41	0.999
After	254.65 ± 69.84	190.75 ± 53.94	0.002*
p-value (within PAD group)	< 0.001 *	< 0.001 *	
Total six-minute walked distance (meter)			
Before	353.65 ± 38.63	364.35 ± 44.34	0.420
After	460.55 ± 38.05	401.35 ± 49.48	0.0001*
p-value (within PAD group)	< 0.001 *	< 0.001 *	
DSQoLE-ICQ	**Mean ± SD**	**Mean ± SD**	
Before	39.30 ± 5.69	40.25 ± 5.72	0.601
After	28.40 ± 5.58	33.15 ± 7.84	0.033*
p-value (within PAD group)	< 0.001 *	< 0.001*	
PAD men's Short Form 36 Health Survey	**Mean ± SD**	**Mean ± SD**	
Before	42.80 ± 3.36	40.25 ± 6.11	0.110
After	48.35 ± 3.34	42.75 ± 6.25	0.001*
p-value (within PAD group)	< 0.001*	< 0.001*	
PAD men's summation score of short physical performance battery	**Mean ± SD**	**Mean ± SD**	
Before	6.15 ± 1.87	6.10 ± 2.04	0.936
After	9.05 ± 1.50	7.20 ± 2.04	0.002*
p-value (within PAD group)	< 0.001*	< 0.001*	

Note: ** P value < 0.05, hence significance is achieved; DSQoLE-ICQ – Disease-specific quality-of-life evaluation by The Intermittent Claudication Questionnaire; PAD – Peripheral arterial disease; PEMTM – Pulsed electromagnetic therapeutic modality; SD – Standard deviation.*

As shown in Table 2, to test the efficacy of elliptical exercise alone or combined with PEMTM, pre and post-values of PAD men's evaluated outcomes were compared within groups. The group that received elliptical exercise alone or the group that received elliptical exercise connected with PEMTM showed a significant improvement in pain-free six-minute walked distance, diameter of posterior tibial artery, DSQoLE-ICQ, ankle brachial index test, SF36HS, lower-limb claudication pain time, modified walking-impairment questionnaire, lower-limb claudication pain distance, total six-minute walked distance, and summation score of short physical performance battery but the group that received elliptical exercise and PEMTM showed the higher improvement.

Also, as shown in Table 2, to test the efficacy of elliptical exercise alone or combined with PEMTM between PAD groups, post values of PAD men's evaluated outcomes were compared between groups. The group that received elliptical exercise connected with PEMTM evoked a significant improvement in pain-free six-minute walked test, diameter of posterior tibial artery, DSQoLE-ICQ, ankle brachial index test, SF36HS, lower-limb claudication pain time, modified walking-impairment questionnaire, lower-limb claudication pain distance, total six-minute walked distance, and summation score of short physical performance battery.

Discussion

The present paper showed a significant effect of elliptical exercise alone or combined with PEMTM on PAD-associated pain-free six-minute walked distance, diameter of posterior tibial artery, DSQoLE-ICQ, ankle brachial index test, SF36HS, lower-limb claudication pain time, modified walking-impairment questionnaire, lower-limb claudication pain distance, total six-minute walked distance, and summation score of short physical performance battery with a significant superiority to the combined application of the exercise with PEMTM in older PAD men.

Many cardiovascular risk factors such as alcohol drinking, diabetes, sedentary lifestyle, obesity, smoking, repeated stress exposure, hypertension, and dyslipidemia evoke the development of PAD [16, 17]. The benefits of elliptical exercise are proven to correct cardiovascular risk factors that trigger the development of PAD and its symptoms/signs. As supported by previous recent studies [4, 5], regular elliptical training regulates/corrects body mass, insulin resistance [4], and metabolic syndrome components including local obesity of abdomen, high/uncontrolled levels of blood pressure and glucose, abnormal levels of lipids (triglycerides and/or high-density lipoprotein) [4, 5].

Exercise-induced correction of cardiovascular risk factors or metabolic syndrome components may correct the PAD-associated endothelial dysfunction of patients' lower limb vessels, hence the perception of lower-limb intermittent claudication reduces. Increased exercise-induced production of endothelial nitric oxide synthase that stimulates an increased rate of nitric oxide release improves the relaxation of lower-limb vessels. This relaxation, especially during exercise training increases blood flow to PAD patients' lower limbs. This increased blood flow not only reduces vascular inflammation burden but also decreases the frequency of the perception of the lower-limb intermittent claudication, PAD-associated pain, restricted vascular hemodynamics, low physical performance/functioning, and poor quality of life improvement [18].

Also, on the other hand, the present paper showed that adding PEMTM to elliptical exercise significantly increased the improvements in PAD-associated pain-free six-minute walked distance, diameter of posterior tibial artery, DSQoLE-ICQ, ankle brachial index test, SF36HS, lower-limb claudication pain time, modified walking-impairment questionnaire, lower-limb claudication pain distance, total six-minute walked distance, and summation score of short physical performance battery.

Multiple PEMTM-induced physiological effects may be suggested to explain the improved walking/physical performance, vascular hemodynamics, lower-limb intermittent claudication, and quality of life in PAD patients after the application of PEMTM. These effects may be justified by the increased blood flow (vasodilation due to the increased diameter of blood vessels and enhanced nitric oxide synthesis/release), formation of new blood vessels (neoangiogenesis due to enhanced proliferation/migration of vascular angiogenic endothelial cells), and decreased chronic inflammation induced by PAD-associated local ischemic effects/insults, and the corrected imbalance between increased walking-associated metabolic muscular demands (oxygen & nutrients) and limited blood supply to the working lower limb muscles [19].

The results of the presented investigation in our PAD patients were consistent with those of Markovi et al [20] whose randomized clinical trial reported a significant improvement in peak claudication distance and time after adding PEMTM to the for-PAD pharmacological interventions, interferential therapy, and low-burden kinesio-exercises.

The presented study's findings in our PAD patients were in line with those of Giusti et al [21] who reported significantly improved gait characteristics/dysfunctions (gait patterns, self-selected gait speed, and stride duration) in elderly with low bone mineral density who were treated by PEMTM. Furthermore, due to the significant improvement in blood pressure, flow-mediated dilation, and nitric oxide release, the results of Stewart et al [22] were consistent with our results after using PEMTM to enhance hypertensive sufferers' vascular activity.

These findings were consistent with the experimental study's findings of Bragin et al [23] who reported dilated cerebral arterioles after a 30-minute application of PEMTM in rats (the dilatation of vessels improved functional blood transport that mediated the positive effects of PEMTM). Again, consistent with us, improved capillary diameter and blood velocity may be the suggested causes of healed ulcers after using PEMTM in the treatment of diabetics with foot ulcers [19].

Deng et al [24] reported that PEMTM can improve increased muscular tension/claudication and spasm. PEMTM-induced elimination of acidic metabolites that induce local pain and inflammatory reactions, muscular spasm/tension, and limited blood circulation in the affected region may be the suggested explanation of the improved muscular claudication after using PEMTM. Also, the reported improvement in PAD-associated muscular spasm/claudication after the application of PEMTM may be due to the increased efflux of lactate dehydrogenase and calcium ions and lowered frequency/perception of LIC. This theory/suggestion is consistent with the findings of Pan et al [25] who found that 15-Hertz PEMTM enhanced ischemia-inducing limited blood perfusion, hence the frequency of intermittent claudication is liable to be highly improving.

Limitations

This study noticeably contained the loss of follow-up to the results of EE-plus-PEMTM or EE interventions. Also, comparing the response of PAD to pulsed electromagnetic filed versus other treatments such as laser therapy or shock wave therapy is another limitation of this trial. Future PAD trials may discuss these points/limitations.

Conclusion

The present paper showed a significant effect of elliptical exercise alone or combined with PEMTM on PAD-associated pain-free six-minute walked distance, diameter of posterior tibial artery, DSQoLE-ICQ, ankle brachial index test, SF36HS, lower-limb claudication pain time, modified walking-impairment questionnaire, lower-limb claudication pain distance, total six-minute walked distance, and summation score of short physical performance battery with a significant superiority to the combined application of the exercise with PEMTM in older PAD men.

Conflict of interest

O.S. Ahmed declares no conflict of interest. A.A. Abou Tahoun declares no conflict of interest. A.A. Ali declares no conflict of interest. M.N. Khattab declares no conflict of interest. H.A. El-Hadidy declares no conflict of interest.

Financial

Authors declare no research funding.

Author Information Form

Ahmed Omnia Saeed Mahmoud, PhD, Lecturer, Department of Physical Therapy for Internal Medicine and Geriatrics, Faculty of Physical Therapy, October University for Modern Sciences and Arts (MSA), 6th October City, Egypt; **ORCID** 0000-0002-9820-6431

Abou Tahoun Amir Al Araby, PhD, Lecturer, Department of Physical Therapy for Surgery and Burn, Faculty of Physical Therapy, Ahram Canadian University (ACU), 6th October City, Egypt; **ORCID** 0009-0006-9638-7319

Ali Alshaimaa Alsayed, PhD, Lecturer of Physical Therapy for Cardiovascular/Respiratory Disorders and Geriatrics, German International University (GIU), Cairo, Egypt; **ORCID** 0009-0007-9868-8745

Khattab Mahmoud Nabawy Mahmoud, PhD, Assistant Professor, Department of Physical Therapy, Faculty of Allied Medical Sciences, Middle East University, Amman, Jordan

El-Hadidy Hagar Ahmed, PhD, Lecturer, Department of Cardiovascular/Respiratory Disorders and Geriatrics, Faculty of Physical Therapy, Benha University, Qalyubia, Egypt

Author Contribution Statement

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

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

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

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

E-HHA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rümenapf G., Morbach S., Schmidt A., Sigl M. Intermittent Claudication and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(11):188-193. doi:10.3238/arztebl.2020.0188

2. Sumin A.N., Medvedeva Yu.D., Shcheglova A.V., Ivanov S.V., Barbarash L.S. Outpatient management of patients with peripheral artery disease by cardiologists or surgeons: influence on the prognosis and prevalence of surgical interventions. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1):142-150. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-1-142-150

3. Novakovic M., Jug B., Lenasi H. Clinical impact of exercise in patients with peripheral arterial disease. Vascular.

2017;25(4):412-422. doi: 10.1177/1708538116678752.

4. Ismail A.M.A., Abdelghany A.I. Effect of Adding a 2-Month Consequent Continuous and Interval Elliptical Aerobic Training to Once-Daily 5-mg Tadalafil Administration on Erectile Dysfunction in Obese Men. Sex Disabil 2022; 40, 129–139. doi: 10.1007/s11195-021-09720-0

5. Ismail A.M.A. Metabolic syndrome components response to the conducted 16-week randomised-controlled training trial on an elliptical trainer. Eur J Physiother. 2023;25:3:147-153. doi:10.1080/21679169.2021.2022756

6. Rajalekshmi R., Agrawal D.K. Energizing Healing with Electromagnetic Field Therapy in Musculoskeletal Disorders. J Orthop Sports Med. 2024;6(2):89-106. doi:10.26502/josm.511500147

7. Kim C.H., Wheatley-Guy C.M., Stewart G.M., Yeo D., Shen W.K., Johnson B.D. The impact of pulsed electromagnetic field therapy on blood pressure and circulating nitric oxide levels: a double blind, randomized study in subjects with metabolic syndrome. Blood Press. 2020;29(1):47-54. doi: 10.1080/08037051.2019.1649591.

8. Ingwersen M., Kunstmann I., Oswald C., Best N., Weisser B., Teichgräber U. Exercise Training for Patients With Peripheral Arterial Occlusive Disease. Dtsch Arztebl Int. 2023;120(51-52):879-885. doi:10.3238/arztebl.m2023.0231

9. Herraiz-Adillo Á., Cavero-Redondo I., Álvarez-Bueno C., Pozuelo-Carrascosa D.P., Solera-Martínez M. The accuracy of toe brachial index and ankle brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2020;315:81-92. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.026

10. Dinesh R., Vinod K.V., Ramkumar G. Comparison of resting/postexercise ankle-brachial index and transcutaneous partial pressure of oxygen for noninvasive diagnosis of peripheral artery disease in type 2 diabetes mellitus. Med J Armed Forces India. 2023;79(2):157-164. doi:10.1016/j.mjafi.2020.11.002

11. Yang M.C., Huang Y.Y., Hsieh S.H., Sun J.H., Wang C.C., Lin C.H. Ankle-Brachial Index Is Independently Associated With Cardiovascular Outcomes and Foot Ulcers in Asian Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [published correction appears in Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:878492. doi: 10.3389/fendo.2022.878492.

12. Golledge J. Update on the pathophysiology and medical treatment of peripheral artery disease. Nat Rev Cardiol. 2022;19(7):456-474. doi:10.1038/s41569-021-00663-9

13. Poredos P., Boc V., Zlajpah U., Mangaroska A.S., Poredos P. Walking Impairment Questionnaire and Walking Tests are Reliable Indicators of Success of Treatment of Peripheral Artery Disease. Angiology. 2022;73(4):331-337. doi:10.1177/00033197211045281

14. Boylan L., Nesbitt C., Wilson L., Allen J., Sims A., Guri I., Mawson P., Oates C., Stansby G., Investigators OBOTN. Reliability of the Edinburgh Claudication Questionnaire for Identifying Symptomatic PAD in General Practice. Angiology. 2021;72(5):474-479. doi:10.1177/0003319720984882

15. Parkington T., Broom D., Maden-Wilkinson T., Nawaz S., Klonizakis M. Low-intensity resistance exercise with blood flow restriction for patients with claudication: A randomized controlled feasibility trial. Vasc Med. 2023;28(6):554-563. doi:10.1177/1358863X231200250

16. Ali Ismail A., Shaaban Abd El-Azeim A. Immediate fasting blood glucose response to electroacupuncture of ST36 versus CV 12 in patients with type 2 diabetes mellitus: randomized controlled trial. Fam Med Prim Care Rev. 2021;23(4):437-441. doi:10.5114/fmpcr.2022.110370.

17. Ali Ismail A. Virtual-reality rehabilitation for inpatient elderly leukemic patients: psychological and physical roles during the fourth COVID-19 wave. Fam Med Prim Care Rev. 2022;24(2):185-186. doi:10.5114/fmpcr.2022.115882.

18. Novaković M., Krevel B., Rajkovič U., Vižintin Cuderman T., Janša Trontelj K., Fras Z., Jug B. Moderate-pain versus pain-free exercise, walking capacity, and cardiovascular health in patients with peripheral artery disease. J Vasc Surg. 2019;70(1):148-156. doi:10.1016/j.jvs.2018.10.109

19. Guerriero F., Botarelli E., Mele G., Polo L., Zoncu D., Renati P., Sgarlata C., Rollone M., Ricevuti G., Maurizi N., Francis M., Rondanelli M., Perna S., Guido D, Mannu P. Effectivness of an innovative pulsed electromagnetic field stimulation in healing of untreatable skin ulcers in the frail elderly: two case reports. Case Rep Dermatol Med. 2015:1-6. doi:10.1155/2015/576580

20. Marković M.D., Marković D.M., Dragaš M.V., Končar I.B., Banzić I.L., Ille M.E., Davidović L.B. The role of kinesitherapy and electrotherapeutic procedures in non-operative management of patients with intermittent claudications. Vascular. 2016;24(3):246-253. doi:10.1177/1708538115593651

21. Giusti A., Giovale M., Ponte M., Fratoni F., Tortorolo U., De Vincentiis A., Bianchi G. Short-term effect of low-intensity, pulsed, electromagnetic fields on gait characteristics in older adults with low bone mineral density: a pilot randomized-controlled trial. Geriatr Gerontol Int. 2013;13(2):393-397. doi:10.1111/j.1447-0594.2012.00915.x

22. Stewart G.M., Wheatley-Guy C.M., Johnson B.D., Shen W.K., Kim C.H. Impact of pulsed electromagnetic field therapy on vascular function and blood pressure in hypertensive individuals. J Clin Hypertens (Greenwich). 2020;22(6):1083-1089. doi:10.1111/jch.13877

23. Bragin D.E., Statom G.L., Hagberg S., Nemoto E. Increases in microvascular perfusion and tissue oxygenation via pulsed electromagnetic fields in the healthy rat brain. J Neurosurg. 2015;122(5):1239-1247. doi:10.3171/2014.8.JNS132083

24. Deng H., Liu L., Tang X., Lu Y., Wang X., Zhao Y., Shi Y. Impact of specific electromagnetic radiation on wakefulness in mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2024;121(15):e2313903121. doi:10.1073/pnas.2313903121

25. Pan Y., Dong Y., Hou W., Ji Z., Zhi K., Yin Z., Wen H., Chen Y. Effects of PEMF on microcirculation and angiogenesis in a model of acute hindlimb ischemia in diabetic rats. Bioelectromagnetics. 2013;34(3):180-188. doi:10.1002/bem.21755.

Для цитирования: *Ахмед О.С., Абу Тахун А.А., Али А.А., Хаттаб М.Н., Ел-Хадидий Х.А. Влияние электромагнитной терапии на болевой синдром и гемодинамику при заболеваниях периферических артерий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 146-154. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-146-154*

To cite: *Ahmed O.S., Abou Tahoun A.A., Ali A.A., Khattab M.N., El-Hadidy H.A. The impact of electromagnetic therapy on pain and hemodynamics in peripheral arterial disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 146-154. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-146-154*

УДК 616.12-008.331.1
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-155-165

ONLINE

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СВЯЗЬ ДИНАПЕНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ЖЕНСКОГО ПОЛА

Ю.Ф. Шевченко[1, 2], С.Г. Горелик[1, 3], А.Н. Ильницкий[1, 3], Е.Д. Баздырев[4], О.Н. Курганская[1], К.Н. Леликова[1], К.Г. Маслов[1], Е.П. Ничик[3], Е.А. Воронина[5]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, 85, Белгород, Российская Федерация, 308015; [2] Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивнянская центральная районная больница», ул. Привольная, 1, пос. Ивня, Ивнянский район, Белгородская обл., Российская Федерация, 309110; [3] Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Волоколамское шоссе, 116, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 125371; [4] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [5] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», ул. Красная, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650000

Основные положения

• Проанализированы распространенность динапении, параметры, характеризующие жестко-эластические свойства артериальных сосудов, дисфункция эндотелия и воспаление у лиц женского пола с артериальной гипертензией, что позволило предположить патогенетические взаимосвязи между этими состояниями.

Цель	Оценить распространенность динапении у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и выявить возможные взаимосвязи между ними.
Материалы и методы	Исследование проведено среди 148 женщин. Участники были распределены на четыре группы с учетом возраста и наличия АГ. Контрольную группу составили 30 женщин среднего возраста без АГ. Все участники прошли комплекс исследований, включая оценку мышечной силы, жесткости артериальной стенки, индексов аугментации и отражения, эндотелиальной дисфункции, уровня фракталкина и каспазы 3, а также скорости ходьбы.
Результаты	У 25,4% женщин с АГ обнаружена динапения, причем возраст коррелировал со снижением мышечной силы. У женщин старческого возраста с АГ индекс жесткости был на 10% выше, чем у женщин среднего и пожилого возраста ($p < 0,001$). Индекс аугментации у женщин старческого возраста с АГ оказался на 40% выше, чем у пожилых ($p < 0,01$), и на 63% выше, чем у женщин среднего возраста ($p < 0,00001$). Индекс отражения у пожилых женщин с АГ превышал показатели у женщин среднего возраста на 17% ($p < 0,05$). Повышенное давление способствовало изменениям эластичности сосудистых стенок и функциональным нарушениям. Концентрации фракталкина ($0,204 \pm 0,012$ пг/мл, $p < 0,0005$) и каспазы 3 ($1,109 \pm 0,05$ нг/мл, $p < 0,000001$) служили маркерами хронического воспаления.
Заключение	Динапения диагностирована у четверти женщин с АГ. Возрастные изменения приводят к увеличению жесткости сосудистой стенки, усилению аугментации и отражения, развитию эндотелиальной дисфункции и воспалений, что, вероятно, инициирует процесс ремоделирования артерий, ухудшая метаболизм тканей и становясь важным звеном в развитии сердечно-сосудистого геронтологического континуума.

Ключевые слова	Динапения • Артериальная гипертензия • Жесткость сосудистой стенки • Индекс аугментации • Индекс отражения • Фракталкин • Каспаза 3 • Скорость ходьбы • Пожилой возраст • Старческий возраст

Поступила в редакцию: *20.02.2025;* ***поступила после доработки:*** *14.03.2025;* ***принята к печати:*** *26.04.2025*

Для корреспонденции: *Юлия Федоровна Шевченко, parkhots2012@yandex.ru; адрес: ул. Победы, 85, Белгород, Российская Федерация, 308015*

Corresponding author: *Yulia F. Shevchenko, parkhots2012@yandex.ru; address: 85, Pobedy St., Belgorod, Russian Federation, 308015*

THE RELATIONSHIP BETWEEN DYNAPENIA AND ARTERIAL HYPERTENSION IN FEMALE PATIENTS

Yu.F. Shevchenko[1, 2], S.G. Gorelik[1, 3], A.N. Ilnitski[1, 3], E.D. Bazdyer[4], O.N. Kurganskaya[1], K.N. Lelikova[1], K.G. Maslov[1], E.P. Nichik[3], E.A. Voronina[5]

[1] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod State University", 85, Pobedy St., Belgorod, Russian Federation, 308015; [2] Regional State Budgetary Healthcare Institution "Ivnyanskaya Central District Hospital", 1, Privolnaya St., village Ivnya, Ivnyansky district, Belgorod region, Russian Federation, 309110; [3] Autonomous Nonprofit Organization "Research Medical Center "Gerontology", 116, bld. 1, Volokolamsk Hwy., Moscow, Russian Federation, 125371; [4] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation, 6, blvd. named after Academician Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002; [5] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State University", 6, Krasnaya St., Kemerovo, Russian Federation, 650000

Highlights

• The study presents an analysis of the prevalence of dynapenia, parameters characterizing the rigid-elastic properties of arterial vessels, endothelial dysfunction and inflammation in females with arterial hypertension, which made it possible to suggest pathogenetic links in their relationships.

Aim	To assess the prevalence of dynapenia in patients with arterial hypertension (AH) and to identify possible relationships between them.
Methods	The study included 148 women of various ages. Participants were divided into four groups based on age and the presence of hypertension. The control group consisted of 30 middle-aged women without hypertension. All participants underwent a range of tests, including assessment of muscle strength, arterial wall stiffness, augmentation and reflection indices, endothelial dysfunction, fractolkine and caspase-3 levels, and walking speed.
Results	Dynapenia was detected in 25.4% of women with hypertension, and age correlated with a decrease in muscle strength. In elderly women with hypertension, the stiffness index was 10% higher than in middle-aged and senile women ($p < 0.001$). The augmentation index in elderly women with hypertension was 40% higher than in senile women ($p < 0.01$) and 63% higher than in middle-aged women ($p < 0.00001$). The reflectivity index in elderly women with hypertension exceeded that in middle-aged women by 17% ($p < 0.05$). High blood pressure contributed to changes in the elasticity of vascular walls and functional disorders. Concentrations of fractalkine (0.204 ± 0.012 pg/mL, $p < 0.0005$) and caspase-3 (1.109 ± 0.05 ng/mL, $p < 0.000001$) served as markers of chronic inflammation.
Conclusion	Dinapenia is diagnosed in a quarter of women with hypertension. Age-related changes lead to increased vascular wall rigidity, increased augmentation and reflection, development of endothelial dysfunction and inflammation, which probably initiates the process of arterial remodeling, worsening tissue metabolism and becoming an important link in the development of the cardiovascular gerontological continuum.

Keywords Dynapenia • Arterial hypertension • Vascular wall stiffness • Augmentation index • Reflectance index • Fractalkine • Caspase-3 • Walking speed • Old age • Senile age

Received: *20.02.2025;* ***received in revised form:*** *14.03.2025;* ***accepted:*** *26.04.2025*

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония АД – артериальное давление

Введение

Женщины, как правило, живут дольше мужчин. Однако увеличение продолжительности жизни женщин часто не связано со здоровым старением и сопровождается потерей функционального статуса. Здоровое старение может стать реальностью. Для этого нужно рассматривать его как повышение индивидуальной и возрастной жизнеспособности, уменьшение риска развития гериатрических синдромов даже при наличии каких-либо соматических заболеваний [1].

В настоящее время одним из ведущих механизмов патогенеза многих хронических сердечно-сосудистых заболеваний и гериатрических синдромов считается повреждение сосудистой стенки. Дисфункция эндотелия часто является предиктором клинических проявлений артериальной гипертензии (АГ). Наше исследование, в частности, направлено на изучение и дальнейшую оценку функциональных особенностей эндотелиальных клеток, в дальнейшем оно может иметь важное диагностическое и прогностическое значение. Эндотелиальная дисфункция, инициируемая субклиническим воспалением и патологическим апоптозом, позволяет осуществить поиск инновационных методов коррекции, напрямую связанных с этими механизмами [2].

Проблема повреждения клеточных и тканевых структур при механическом воздействии, повышенного артериального давления (АД) недостаточно изучена. При старении организма в сосудистой стенке происходят инволютивные изменения, которые начинают развиваться уже в среднем возрасте и достигают максимального выражения в пожилом и старческом. Инволютивные изменения сосудистой стенки происходят во всех ее слоях [3, 4]. Среди них наименее изученными остаются жестко-эластические свойства артериальной стенки, изменение которых тесно взаимодействует с клеточными элементами сосудов и влияет на их функциональное состояние [5]. Прежде всего это относится к эндотелиальному интимальному слою сосудов, тесно примыкающему к базальной субэндотелиальной мембране и зависящему от ее функционального состояния. Инволютивный процесс, разворачивающийся при старении сосудистой стенки, постепенно ведет к формированию жесткости сосудистой стенки, при которой эндотелиоциты не способны выполнять свои физиологические функции из-за снижения кровоснабжения, механического повреждения интимы. Все это способствует нарушению синтетической и секреторной функций эндотелиоцитов, их регуляторного вазотонического воздействия [6].

АГ относится к ведущей причине смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В ранее опубликованных исследованиях доказано, что у лиц женского пола АГ развивается, как правило, позже, чем у лиц мужского пола, примерно на 10 лет, но при этом исследователи отмечают, что прогрессирует данное заболевание у женщин намного быстрее, чем у мужчин. Закономерно, что патофизиологический ответ сосудов на длительное повышение АД проявляется в изменении их жестко-эластических свойств, приводящем к нарушению функции эндотелия [7, 8].

Другой актуальной медико-социальной проблемой являются возраст-ассоциированные заболевания. К одной из них относятся дина- и саркопения. Саркопения – прогрессирующее и генерализованное состояние, характеризующееся потерей массы (количества), силы мышечной ткани (динапения) и функции (качества). По данным многих авторов, распространенность саркопении в настоящее время составляет 10%, но в ближайшей перспективе количество пациентов с саркопенией резко увеличится [9, 10]. Динапения – прогрессирующее заболевание, характеризующееся возрастным снижением мышечной силы и функции при отсутствии основного неврологического или мышечного заболевания или медицинского состояния [11, 12]. Общепризнано, что распространенность динапении увеличивается с возрастом и чаще встречается у женщин, чем у мужчин [11]. Зачастую нарушение начинает проявляться на четвертом десятилетии жизни и ускоренно прогрессирует после 65 лет. По оценкам, заболеванием страдают примерно 50% людей старше 65 лет и до 80% людей старше 80 лет [11]. Исследования показывают, что пожилые люди с низкой мышечной силой или плохой мышечной функцией подвержены более высокому риску смерти [12].

Цель исследования – оценить распространенность динапении у пациентов с АГ и выявить возможные взаимосвязи между ними.

Материалы и методы

В исследование включены 148 респондентов женского пола, из которых 118 (79,7%) человек с верифицированным диагнозом АГ и 30 (20,3%) без АГ. К критериям включения в исследование отнесены АГ I–II стадии и 1–2-й степени, хроническая сердечная недостаточность не выше 2-го функционального класса по NYHA. Критерии невключения: ранее перенесенный инсульт, инфаркт миокарда, вторичный генез АГ, АГ III стадии, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса по NYHA, фракция выброса левого желудочка менее 50%, сахарный диабет, любой онкологический процесс, хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, заболевания костно-мышечного аппарата верхних конечностей.

Исследование одобрено межвузовским комитетом по этике (протокол № 01-24 от 18.01.2024) и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА (пересмотра 2013 г.) с соблюдением правил надлежащей клинической практики.

Из лиц, включенных в данное исследование, с учетом возраста были сформированы четыре группы. В I группу вошли респонденты среднего возраста (45–59 лет) с АГ, во II группу – лица пожилого возраста (60–74 лет) с АГ, в III группу – лица старческого возраста (75–89 лет) с АГ, IV группу составили лица среднего возраста (45–59 лет) с нормальным уровнем АД. Клиническая характеристика включенных в исследование респондентов представлена в табл. 1 и 2. Необходимо отметить

достоверное повышение пульсового АД, которое на фоне увеличения систолического АД при незначительно измененном по сравнению с нормотензивными респондентами диастолическом АД свидетельствовало о начале трансформации АГ в ее систолический вариант.

Протокол исследования включал измерение роста, веса, АД, расчет индекса массы тела и силы сжатия кисти. Данные измерения осуществлялись по общепринятым методикам. Пульсовое АД рассчитывалось по следующей формуле: систолическое АД (мм рт. ст) – диастолическое АД (мм рт. ст.). Оценка частоты сердечных сокращений осуществлялась с помощью медицинского пульсоксиметра Armed (мод. YX300 № 53583-13, Китай). Индекс отражения и показатели жесткости сосудистой стенки определялись осциллометрическим методом с помощью портативного прибора «АнгиоСкан-01П» (ООО «АнгиоСкан Электроникс», Россия). Показатели жестко-эластических свойств артериальной стенки измерены утром натощак, однократно.

В настоящее время не существует единого мнения относительно четких диагностических критериев динапении. Диагностика динапении в целом требует комплексной оценки мышечной силы и функции, с учетом множества факторов, которые могут способствовать мышечной слабости у пожилых людей. В рамках данного исследования динапения диагностировалась при снижении силы сжатия кисти. В качестве критерия снижения силы были приняты рекомендации EWGSOP по саркопении, критерием снижения силы считался результат менее 27 кг у мужчин и 16 кг у женщин. Силу сжатия кисти определяли с помощью кистевого динамометра «Силач» ДМЭР-120. Сила сжатия кисти представлена в деканьютонах; сила 1 даН соизмерима весу 1 кг.

Тест шестиминутной ходьбы осуществлялся на специализированной площадке, на которой была произведена разметка по одному метру общей протяженностью 255 метров. Перед тестом пациенты были проинструктированы о правильности его выполнения. Пациенты прослушали предварительный инструктаж, затем им было необходимо пройти по площадке 6 минут в спокойном темпе. Если требовалась вынужденная остановка, пациент продолжал отсчет своего секундомера. Во время теста шестиминутной ходьбы в протокол исследования были внесены пройденная респондентом дистанция (S, м) и скорость ходьбы респондента (V, м/с).

Определение фракталкина (пг/мл) и каспазы 3 (нг/мл) осуществлялось по стандартной методике иммуноферментным анализом.

Статистический анализ. Качественные показатели представлены в виде частот (n, %), количественные – в виде средней величины (M) и средней ошибки средних арифметических (м). Различия между анализируемыми группами оценены с помощью t-критерия Стьюдента, статистически значимыми считались при $p < 0,05$. Для анализа связей между признаками использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных обследованных групп
Table 1. Clinical characteristics of the examined groups

Показатель / Parameter	I группа / Group I, n = 41	II группа / Group II, n = 47	III группа / Group III, n = 30	IV группа / Group IV, n = 30
Возраст, лет / Age, years	51,85 ± 0,65	64,09 ± 0,57	81,07 ± 0,66	47,97 ± 0,79
Рост, см / Height, cm	161,88 ± 0,79	160,53 ± 0,78	160,97 ± 1,00	160,6 ± 0,96
Вес, кг / Weight, kg	83,29 ± 2,94	84,64 ± 2,67	73,6 ± 3,05	77,13 ± 2,46
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2	31,73 ± 1,04	32,84 ± 1,03	28,4 ± 1,19	29,9 ± 0,85

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

Таблица 2. Гемодинамические параметры пациентов обследованных групп
Table 2. Hemodynamic parameters in the examined groups

Показатель / Parameter	I группа / Group I, n = 41	II группа / Group II, n = 47	III группа / Group III, n = 30	IV группа / Group IV, n = 30	p
САД, мм рт. ст. / SBP, mmHg	139,39 ± 1,6	141,4 ± 1,05	147,0 ± 1,4	124,03 ± 1,06	$p_{1–3} < 0,001$ $p_{2–3} < 0,01$ $p_{1–4} < 0,0000001$
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mmHg	84,9 ± 1,09	86,49 ± 0,76	89,8 ± 0,78	76,43 ± 0,86	$p_{1–3} < 0,001$ $p_{2–3} < 0,01$ $p_{1–4} < 0,000001$
ПАД, мм рт. ст. / PBP, mmHg	54,5 ± 0,85	54,9 ± 0,67	58,03 ± 1,6	47,6 ± 1,24	$p_{1–4} < 0,0001$
ЧСС, уд/мин / HR, beats/min	76,3 ± 1,99	76,8 ± 1,69	75,2 ± 2,1	80,7 ± 1,99	–

Примечание: *ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.*
Note: *DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; PBP – pulse blood pressure; SBP – systolic blood pressure.*

Результаты

На основании контурного анализа жесткости сосудистой стенки и индекса отражения у группы женщин среднего возраста с АГ и группы женщин этого же возраста с нормальным уровнем АД получены объективные различия (табл. 3).

Так, у лиц женского пола среднего возраста (45–59 лет) с АГ жесткость артериальной стенки (SI), индекс отражения (IR) и индекс аугментации (Alp) были выше, чем в группе лиц того же возраста, но без АГ. Это свидетельствует о негативной связи повышенного АД и эластических свойств стенок артерий и подчеркивает важность определения данных параметров для оценки состояния сердечно-сосудистой системы.

При определении силы сжатия кисти (рис. 1) выявлено параллельное снижение силы с возрастом со статистически значимыми различиями между группами ($p < 0{,}000001$). Так, у пациентов с АГ старческого возраста (III группа) сила правой кисти (ведущей) была на 50% ниже, чем сила сжатия аналогичной кисти у женщин с АГ среднего возраста (I группа), и на 34% ниже, чем у женщин с АГ пожилого возраста (II группа) ($p_{2–3} < 0{,}000001$). На левой кисти вероятно за счет более выраженных трофических изменений ввиду меньшей нагрузки на нее сила кисти была на 2,32, 1,66 и 3,7 даН ниже показателей правой (рабочей).

Таким образом, отмечено последовательное снижение силы – с увеличением возраста включенных пациентов с АГ, причем динапения (снижение силы менее 16 кг) выявлена у пациентов III группы (75–89 лет).

Сравнительный анализ параметров, характеризующих жестко-эластические свойства артериальных сосудов, продемонстрировал, что у лиц женского пола в возрасте 75–89 лет с верифицированной АГ показатель SI был на 10 % выше, чем у женщин с АГ среднего (45–59 лет) и пожилого (60–74 лет) возраста, а Alp – на 40 % выше, чем у женщин пожилого возраста с АГ, и на 63% выше, чем у женщин среднего возраста с АГ (табл. 4). Кроме того, IR был на 17% выше у лиц пожилого возраста с АГ в сравнении с лицами с АГ, но более молодого возраста (среднего возраста). Это, вероятно, подтверждает связь высокого АД с инволютивными изменениями, протекающими в сосудистой стенке и способствующими ускорению деструктивных процессов, что в конечном итоге приводит к существенным функциональным трансформациям мелких артериальных сосудов [13].

Далее выполнен корреляционный анализ возраста респондентов с АГ и параметров, характеризующих жестко-эластические свойства артерий,

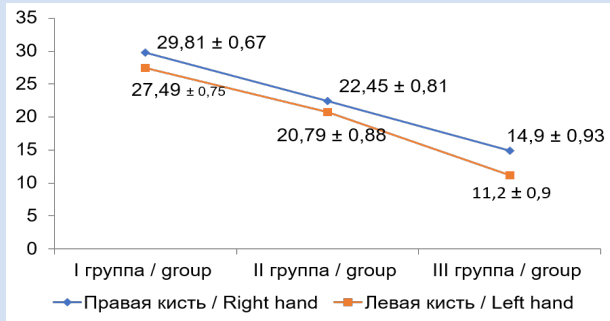


Рисунок 1. Сила сжатия кисти пациентов с артериальной гипертензией (даН)
Figure 1. Hand grip strength of patients with arterial hypertension (daH)

Таблица 3. Параметры, характеризующие жестко-эластические свойства артерий у респондентов среднего возраста
Table 3. Parameters characterizing the rigid-elastic properties of arteries in middle-aged respondents

Показатель / Parameter	Респонденты среднего возраста без АГ / Middle-aged respondents without hypertension, n = 30	Респонденты среднего возраста с АГ / Middle-aged respondents with hypertension, n = 41	p
SI, %	7,01 ± 0,06	7,57 ± 0,08	< 0,0001
RI, %	30,41 ± 1,74	36,18 ± 2,12	< 0,05
Alp, %	–6,13 ± 1,78	8,97 ± 1,78	< 0,0001

Примечание: *Alp – индекс аугментации; RI – индекс отражения; SI – сосудистая жесткость.*
Note: *Alp – augmentation index; RI – reflection index; SI – stiffness index.*

Таблица 4. Параметры, характеризующие жестко-эластические свойства артерий у респондентов с артериальной гипертензией
Table 4. Parameters characterizing the stiffness-elastic properties of arteries in respondents with arterial hypertension

Показатель / Parameter	I группа / Group I, n = 41	II группа / Group II, n = 47	III группа / Group III, n = 30	p
SI, %	7,57 ± 0,08	7,57 ± 0,12	8,29 ± 0,17	$p_{1–3} < 0{,}001$ $p_{2–3} < 0{,}001$
RI, %	36,18 ± 2,12	43,77 ± 2,57	43,4 ± 4,49	$p_{1–2} < 0{,}05$
Alp, %	8,97 ± 1,78	14,57 ± 2,03	24,17 ± 2,13	$p_{1–2} < 0{,}05$ $p_{1–3} < 0{,}00001$ $p_{2–3} < 0{,}01$

Примечание: *Alp – индекс аугментации; RI – индекс отражения; SI – сосудистая жесткость.*
Note: *Alp – augmentation index; RI – reflection index; SI – stiffness index.*

который продемонстрировал связь возраста с SI и Alp. (рис. 2, 3).

По данным фотоплетизмографического метода с окклюзионной пробой, у женщин разного возраста с АГ выявлены выраженные нарушения функции эндотелия как в системе микроциркуляции, так и в крупных артериях мышечного типа (табл. 5). Эндотелий в системе микроциркуляции отражал наличие факторов риска, а крупные артерии свидетельствовали о выраженности процесса стенозирующего атеросклероза. Прирост амплитуды сигнала составил менее двух, что свидетельствовало о выраженном нарушении функции эндотелия в мелких резистивных артериях (микроциркуляции). Сдвиг фазы менее 10 мс указывал на нарушенную функцию эндотелия в крупных мышечных артериях.

Ангиосканирование с окклюзионной пробой показало, что длительное повышение АД способствовало не только изменению параметров жестко-эластических свойств сосудистой стенки, но и нарушению ее функций. Таким образом, нарушение микроциркуляции вследствие изменения функции эндотелия, вероятно, приводит к развитию гипоксии тканей, не исключая и скелетную мускулатуру, что может обусловливать появление возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе динапении.

Показано, что маркерами хронического воспаления при АГ и снижения силы (динапении) выступают концентрации фракталкина и каспазы 3 в сыворотке крови, которые в свою очередь активируют лейкоциты и способствуют их адгезии к сосудистой стенке, то есть усиливают воспаление в эндотелии и влияют на пролиферацию гладкомышечных клеток (табл. 6). Как следствие, данные маркеры имеют важное значение в развитии и прогрессировании как сосудистой патологии, так и динапении, а в дальнейшем и саркопении.

При этом данные показатели дополняют результаты ангиосканирования с окклюзионной пробой и показывают наличие эндотелиальной дисфункции.

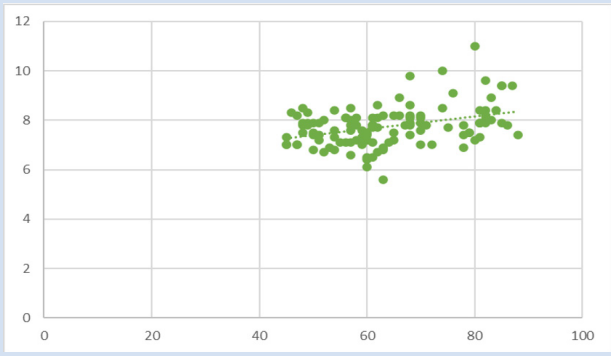


Рисунок 2. Данные корреляционного анализа возраста с жесткостью сосудистой стенки
Figure 2. Data from correlation analysis of age with vascular wall stiffness

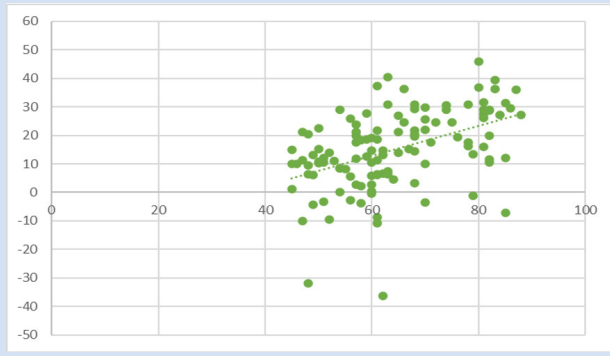


Рисунок 3. Данные корреляционного анализа возраста с индексом аугментации
Figure 3. Data from correlation analysis of age with augmentation index

Таблица 5. Изменение функции эндотелия сосудистой стенки у женщин с АГ в сравнительном аспекте
Table 5. Changes in vascular wall endothelial function in women with hypertension in a comparative aspect

Группа / Group	Без нарушения функции эндотелия / Without endothelial dysfunction, n (%)	С нарушением функции эндотелия / With impaired endothelial function, n (%)
Женщины с АГ среднего возраста / A group of middle-aged women with AH, n = 30	4 (13,3)	26 (86,7)
Женщины с АГ пожилого возраста / A group of elderly women with AH, n = 30	1 (3,3)	29 (96,7)
Женщины с АГ старческого возраста / A group of senile women with AH, n = 30	–	30 (100)

Примечание: *АГ – артериальная гипертония.*
Note: *AH – arterial hypertension.*

Таблица 6. Патогенетические маркеры дисфункции эндотелия сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией
Table 6. Pathogenetic markers of vascular endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension

Показатель / Parameter	I группа / Group I, n = 30	II группа / Group II, n = 30	III группа / Group III, n = 30	p
Фракталкин, пг/мл / Fractalkin, pg/mL	0,0973 ± 0,026	0,231 ± 0,009	0,204 ± 0,012	$p_{1–3} < 0,001$ $p_{1–3} < 0,0005$
Каспаза 3, нг/мл / Caspase-3, ng/mL	0,97 ± 0,073	1,49 ± 0,034	1,109 ± 0,05	$p_{1–2} < 0,000001$ $p_{2–3} < 0,000001$

Анализ результатов теста с шестиминутной ходьбой у респондентов с АГ показал ряд различий (табл. 7).

Тест с шестиминутной ходьбой показал достоверное возраст-ассоциированное ухудшение параметров передвижения у пациенток с АГ. Средняя дистанция ходьбы у женщин среднего возраста с АГ была на 15% выше, чем у группы женщин пожилого возраста, и на 51% выше, чем у группы пациенток старческого возраста.

На основании вышеизложенного можно сформировать предположительные звенья патогенеза динапении с маркерами поражения сердечно-сосудистой системы (рис. 4).

Данная схема включает следующие связи: при АГ высокий уровень АД оказывает не только механическое воздействие, но и гипоксическое, что может привести к ремоделированию, изменению характеристик жестко-эластических свойств артерий и нарушению функции эндотелия. Высокий уровень лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции – фракталкина и каспазы 3 – становится постоянным. Закономерно, что изменения жестко-эластических свойств артерий приводят к развитию метаболических нарушений, в том числе в мышцах, что может способствовать появлению и прогрессированию динапении у данной категории пациентов. Все это, в свою очередь, потенцирует снижение мышечного функционального статуса.

Обсуждение

По результатам исследования, среди лиц женского пола с АГ динапения выявлена у четверти (25,4%). Более старший возраст пациенток ассоциировался со снижением силы мышц, увеличением параметров, характеризующих жестко-эластические свойства артериальных сосудов, более выраженной дисфункцией эндотелия, что позволило сформировать предположительные патогенетические звенья взаимосвязи динапении и АГ.

Динапения – медленно прогрессирующее заболевание, которое чаще встречается среди пожилых лиц. Однако в настоящее время в ряде исследований продемонстрированы изменения костно-мышечного статуса и развитие ряда геронтологических заболеваний в более молодом возрасте [10, 14].

Динапению можно отнести к значимой медико-социальной проблеме ввиду снижения физической работоспособности и более высокого риска инвалидизации, падений, госпитализации и смерти [11, 12]. Известно, что возраст ассоциируется с большим количеством сопутствующих заболеваний, в частности сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, нарушений углеводного обмена. В ряде исследований показано, что динапения связана с хроническими заболеваниями, включая сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания и хроническую обструктивную болезнь легких, а также является предиктором неблагоприятного исхода [11, 15].

В настоящее время исследователи не пришли к единому мнению относительно патогенетических механизмов, лежащих в основе развития динапении, но и усугубляющих течение сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. Согласно результатам немногочисленных исследований, снижение физической активности, гормональные изменения, снижение синтеза белка и воспаление, могут обуславливать развитие, течение и усугубление динапении [16, 17].

Нервно-мышечные изменения являются одним из основных механизмов динапении [11]. С возрас-

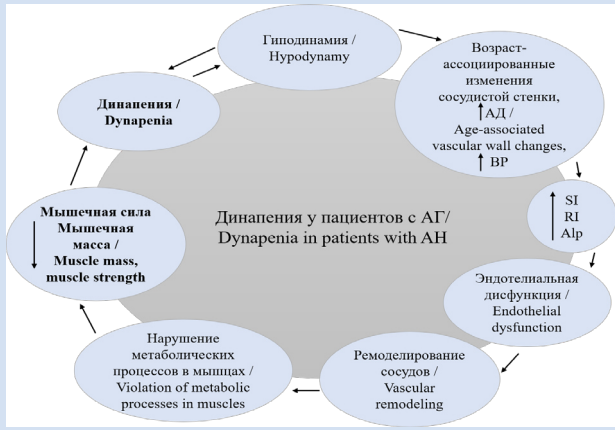


Рисунок 4. Предположительный механизм развития динапении у пациентов с артериальной гипертензии
Примечание: *АГ – артериальная гипертония; АД – артериальное давление; Alp – индекс аугментации; RI – индекс отражения; SI – сосудистая жесткость.*
Figure 4. Proposed mechanism of development of dynapenia in patients with arterial hypertension
Note: *AH – arterial hypertension; Alp – augmentation index; BP – blood pressure; IR – reflection index; blood pressure; SI – stiffness index.*

Таблица 7. Результаты теста шестиминутной ходьбы у пациенток с артериальной гипертензией
Table 7. Results of the six-minute walk test in patients with hypertension

Показатель / Parameter	I группа / Group I, n = 41	II группа / Group II, n = 47	III группа / Group III, n = 30	p
Расстояние (S), м / Distance (S), m	438,2 ± 8,82	371,45 ± 10,15	213,3 ± 8,31	$p_{1-2} < 0{,}000005$; $p_{1-3} < 0{,}000001$; $p_{2-3} < 0{,}000001$
Средняя скорость (V), м/с / Average speed (V), m/s	1,22 ± 0,02	1,03 ± 0,03	0,59 ± 0,02	$p_{1-2} < 0{,}000001$; $p_{1-3} < 0{,}000001$; $p_{2-3} < 0{,}000001$

том количество двигательных единиц скелетных мышц уменьшается, что приводит к снижению мышечной массы и силы. Кроме того, старение связано со снижением размера мышечных волокон, атрофией волокон II типа и увеличением межмышечного жира и соединительной ткани. Эти изменения способствуют снижению качества мышц, что может привести к меньшей выработке мышечной силы. Кроме того, изменения в нервной системе, особенно в нервно-мышечном соединении, также могут привести к развитию динапении.

Гормональные изменения [18, 19] также являются важным механизмом динапении. В процессе старения происходит снижение анаболических гормонов, таких как тестостерон, гормон роста и инсулиноподобный фактор роста 1. Эти гормоны играют важную роль в синтезе и восстановлении мышечного белка, и их снижение может способствовать уменьшению мышечной массы и силы.

Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция [20, 21] – два механизма, участвующие в развитии динапении. Окислительный стресс возникает, когда существует дисбаланс между выработкой активных форм кислорода и способностью организма детоксифицировать и восстанавливать полученные повреждения. Активные формы кислорода могут повреждать клеточные компоненты, такие как белки, липиды и ДНК, что приводит к нарушению функции мышц и повышению риска мышечной атрофии. Окислительный стресс также может способствовать воспалению и активации сигнальных путей, которые способствуют истощению мышц. Митохондриальная дисфункция может приводить к снижению выработки АТФ и повышению выработки активных форм кислорода, что может способствовать окислительному стрессу, приводя к нарушению мышечного сокращения и повышению мышечной усталости.

Снижение физической активности, которое наблюдается с увеличением возраста, также отнесено к важным внешним факторам, способствующим динапении [22]. Хорошо известно, что физическая активность играет решающую роль в поддержании мышечной массы, силы и функции. Отсутствие физической активности может привести к неиспользованию мышц и атрофии, что может способствовать снижению мышечной силы и мощности.

Кроме этого, развитие динапении связывают с питанием и приемом лекарственных средств [11, 23, 24]. Так, исследователи ассоциируют снижение силы мышц с приемом статинов, препаратов сульфонилмочевины, глюкокортикоидов, миорелаксантов, некоторых антидепрессантов, антипсихотиков, седативных средств, опиоидных анальгетиков. Кроме того, с возрастом меняется стереотип питания, нарушаются процессы пищеварения, что ухудшает процесс усвоения питательных веществ.

Заключение

Динапения выявлена у четверти пациентов с АГ. В пожилом возрасте у лиц женского пола с АГ отмечено увеличение жесткости артериальной стенки, отражения и индексов аугментации, что свидетельствует о повреждении сосудов. Определена связь между возрастом респондентов с АГ и рядом параметров, характеризующих жестко-эластические свойства сосудов. У респондентов женского пола с верифицированной АГ независимо от возраста установлены признаки эндотелиальной дисфункции и лабораторные маркеры хронического воспаления. Выявленные изменения, вероятно, обусловливают взаимоотягощающее влияние динапении и АГ.

Конфликт интересов

Ю.Ф. Шевченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Г. Горелик заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Ильницкий заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Д. Баздырев заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Н. Курганская заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Н. Леликова заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Г. Маслов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.П. Ничик заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Воронина входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Шевченко Юлия Федоровна, аспирант федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация; врач общей практики Курасовского центра общей врачебной практики областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ивнянская центральная районная больница», Белгородская обл., Ивнянский район, пос. Ивня, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5420-5277

Author Information Form

Shevchenko Yulia F., Postgraduate Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State University”, Belgorod, Russian Federation; General Practitioner at the Kurasovsky Center for General Medical Practice, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Ivnyanskaya Central District Hospital”, village Ivnya, Ivnyansky district, Belgorod region, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5420-5277

Горелик Светлана Гиршевна, доктор медицинских наук, доцент профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация; заместитель директора по клинической работе автономной некоммерческой организации «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5288-9874

Ильницкий Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация; первый заместитель директора автономной некоммерческой организации «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1090-4850

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

Курганская Ольга Николаевна, аспирант федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7705-7959

Леликова Кристина Николаевна, аспирант федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-3569-0310

Маслов Кирилл Геннадьевич, аспирант федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8180-4016

Ничик Екатерина Петровна, научный сотрудник автономной некоммерческой организации «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-2586-4117

Воронина Елена Анатольевна, доктор медицинских наук заведующая кафедрой социальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8915-533X

Gorelik Svetlana G., PhD, Associate Professor, Professor at the Department of Healthcare Organization and Public Health, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State University”, Belgorod, Russian Federation; Deputy Director for Clinical Affairs at the Autonomous Nonprofit Organization “Research Medical Center “Gerontology”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5288-9874

Ilnitsky Andrey N., PhD, Professor, Professor at the Department of Healthcare Organization and Public Health, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State University”, Belgorod, Russian Federation; First Deputy Director at the Autonomous Nonprofit Organization “Research Medical Center “Gerontology”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1090-4850

Bazdyer 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

Kurganskaya Olga N., Postgraduate Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State University”, Belgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7705-7959

Lelikova Kristina N., Postgraduate Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State University”, Belgorod, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-3569-0310

Maslov Kirill G., Postgraduate Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State University”, Belgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8180-4016

Nichik Ekaterina P., Research Fellow at the Autonomous Nonprofit Organization “Research Medical Center “Gerontology”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-2586-4117

Voronina Elena A., PhD, Head of the Department of Social Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State University”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8915-533X

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Папанова Е.К., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В. Резервы роста ожидаемой продолжительности жизни пожилого населения в России. Проблемы геронауки. 2023;4:249-253.

2. Кошелев В.А., Богданов Л.А., Мухамадияров Р.А., Лазебная А.И., Степанов А.Д., Кутихин А.Г. Ультраструктурные признаки нормальных и дисфункциональных эндотелиальных клеток аорты крысы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4):191-203. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-4-13-191-203.

3. Шевченко Ю.Ф., Горшунова Н.К. Состояние сосудистой стенки артерий разного калибра у больных артериальной гипертензией при старении. Междисциплинарный студенческий научный вестник. 2020;5. Режим дрступа: https://stud-messenger.ru/journal/issue-12/article-248/ (дата обращения: 15.04.2025).

4. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э., Орлова Я.А., Сумин А.Н., Баранов А.А., Бойцов С.А., Галявич А.С., Кобалава Ж.Д., Кожевникова О.В., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Новикова Д.С., Оганов Р.Г., Рогоза А.Н., Ротарь О.П., Сергацкая Н.В., Скибицкий В.В. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4-19. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.

5. Горелик С.Г., Шевченко Ю.Ф., Малютина Е.С., Горбунова Е.О., Почитаева И.П. Патогенетическое значение индекса жесткости и индекса аугментации при артериальной гипертензии в развитии сердечно-сосудистой патологии и гериатрических синдромов у женщин пожилого и старческого возраста. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021;2:27-43. doi: 10.24412/2312-2935-2021-2-27-43.

6. Скрипаль А.В., Бахметьев А.С., Брилёнок Н.Б., Добдин С.Ю., Сагайдачный А.А., Баатыров Р.Т., Усанов А.Д., Тихонова А.С. Индекс отражения пульсовой волны у юных спортсменов. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2020;2(20):125-133. doi: 10.18500/1817-3020-2020-20-2-125-133.

7. Грачев Д.С., Петров В.С. Показатели суточного мониторинга артериального давления у лиц старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от жесткости сосудов. Наука молодых. 2023;4(11):483-492. doi: 10.23888/HMJ2023114483-492.

8. Гапон Л.И. Артериальная гипертония и жесткость артериальной стенки в клинической практике: обзор литературы. Российский кардиологический журнал. 2024;5(29):96-104. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5924.

9. Хазова Е.В., Сметанина Е.Д., Малкова М.И. Синдром старческой астении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: вопросы эпидемиологии, диагностики, прогноза. Медицинский альманах. 2023;3(76):98-106.

10. Баздырев Е.Д., Терентьева Н.А., Кривошапова К.Е., Масенко В.Л., Вегнер Е.А., Коков А.Н., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Распространенность вариантов нарушения костно-мышечного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(3):369-375. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-03.

11. Sivritepe R., Siyer O.K., Tiril S.M., Basat S.U. Do we know about dynapenia? North Clin Istanb. 2024; 11(6): 593–599. doi: 10.14744/nci.2024.48642.

12. Silva R.R., Galvão L.L., Meneguci J., Santos D.A.T., Virtuoso Júnior J.S., Tribess S. Dynapenia in all-cause mortality and its relationship with sedentary behavior in community-dwelling older adults. Sports Med Health Sci. 2022;4:253–9. doi: 10.1016/j.smhs.2022.09.002.

13. Шевченко Ю.Ф., Горелик С.Г., Ильницкий А.Н., Бокова Н.А. Жесткость сосудистой стенки и дина/саркопения у женщин старших возрастных групп с артериальной гипертензией. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022;1:232-253. doi: 10.24412/2312-2935-2022-1-237-258.

14. Терентьева Н.А., Галимова Н.А., Баздырев Е.Д., Кривошапова К.Е., Цыганкова Д.П., Иванов С.В., Масенко В.Л., Коков А.Н., Барбараш О.Л. Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца и возраст-ассоциированными синдромами при плановом коронарном шунтировании. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4):13-24. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-13-24.

15. Choi Y.A., Lee J.S., Kim Y.H. Association between physical activity and dynapenia in older adults with COPD: a nationwide survey. Sci Rep. 2022;12:7480. doi: 10.1038/s41598-022-11504-1.

16. Ji Y., Li M., Chang M., Liu R., Qiu J., Wang K., Deng C., Shen Y., Zhu J., Wang W., Xu L., Sun H. Inflammation: roles in skeletal muscle atrophy. Antioxidants (Basel) 2022; 11: 1686. doi: 10.3390/antiox11091686.

17. Kishimoto. T., Onishi H., Tsubouchi H., Mizukami Y., Kubota M., Ikeda R., Konoshita N., Tanaka T., Kobayashi K., Hayashi H., Yamamura O. Association between upper limb muscle quality and knee osteoarthritis in dynapenia: an observational cross-sectional study. J Clin Biochem Nutr. 2024; 75(2): 145–152. doi: 10.3164/jcbn.24-58

18. Gungor O., Ulu S., Hasbal N.B., Anker S.D., Kalantar-Zadeh K. Effects of hormonal changes on sarcopenia in chronic kidney disease: where are we now and what can we do? J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021;12:1380–92. doi: 10.1002/jcsm.12839

19. Gupta P., Kumar S. Sarcopenia and endocrine ageing: are they related? Cureus. 2022;14:e28787. doi: 10.7759/cureus.28787.

20. Diaz-Morales N., Rovira-Llopis S., Escribano-Lopez I., Bañuls C., Lopez-Domenech S., Falcón R., de Maranon A.M., Sola E., Jover A., Roldan I., Diez J.L., Rocha M., Hernández-Mijares A., Víctor V.M. Role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in skeletal muscle in type 2 diabetic patients. Curr Pharm Des. 2016;22:2650–6. doi: 10.2174/1381612822666160217142949

21. Chainy G.B.N., Sahoo D.K. Hormones and oxidative

stress: an overview. Free Radic Res. 2020;54:1–26. doi: 10.1080/10715762.2019.1702656

22. Rezuş E., Burlui A., Cardoneanu A., Rezuş C., Codreanu C., Pârvu M., Rusu Zota G., Tamba B.I. Inactivity and skeletal muscle metabolism: a vicious cycle in old age. Int J Mol Sci 2020; 21:592. doi: 10.3390/ijms21020592.

23. Sandvik M.K., Watne L.O., Brugård A., Wang-Hansen M.S., Kersten H. Association between psychotropic drug use and handgrip strength in older hospitalized patients. Eur Geriatr Med. 2021;12:1213–20. doi: 10.1007/s41999-021-00511-6.

24. Treuil M., Mahmutovic M., Di Patrizio P., Nguyen-Thi P.L., Quilliot D. Assessment of dynapenia and undernutrition in primary care, a systematic screening study in community medicine. Clin Nutr ESPEN. 2023;57:561–8. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.08.003.

REFERENCES

1. Papanova E.K., Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V. Reserves for increasing life expectancy of older population in Russia. Problems of geroscience. 2023;4:249-253. (In Russian)

2. Koshelev V.A., Bogdanov L.A., Mukhamadiyarov R.A., Lazebnaya A.I., Stepanov A.D., Kutikhin A.G. Electron microscopy signs of normal and dysfunctional rat aortic endothelium. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4):191-203. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-4-13-191-203. (In Russian)

3. Shevchenko Yu.F., Gorshunova N.K. The state of the vascular wall of arteries of different calibers in patients with arterial hypertension during aging. Interdisciplinary student scientific bulletin. 2020;5. Available at: https://stud-messenger.ru/journal/issue-12/article-248/ (accessed 15.04.2025) (In Russian)

4. Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E., Orlova Ya.A., Sumin A.N., Baranov A.A., Boytsov S.A., Galyavich A.S., Kobalava Zh.D., Kozhevnikova O.V., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu., Novikova D.S., Oganov R.G., Rogoza A.N., Rotar O.P., Sergatskaya N.V., Skibitsky V.V. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. Cardiovascular therapy and prevention. 2016;15(2):4-19. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. (In Russian)

5. Gorelik S.G., Shevchenko Yu.F., Malyutina E.S., Gorbunova E.O., Pochitaeva I.P. Pathogenetic significance of the stiffness index and augmentation index in arterial hypertension in elderly and senile women in the development of cardiovascular pathology and geriatric syndromes. Current problems of health care and medical statistics. 2021;2:27-43. doi: 10.24412/2312-2935-2021-2-27-43. (In Russian)

6. Skripal A.V., Bakhmetyev A.S., Brilenok N.B., Dobdin S.Yu., Sagaidachnyi A.A., Baatyrov R.T., Usanov A.D., Tikhonova A.S. Reflection index of the pulse wave for young athletes. Izvestiya of Saratov university. New series. Series: physics. 2020;2(20):125-133. doi: 10.18500/1817-3020-2020-20-2-125-133. (In Russian)

7. Grachev D.S., Petrov V.S. Parameters of daily monitoring of arterial pressure in patients of senile age with chronic heart failure depending on vascular stiffness. Eruditio Juvenium. 2023;4(11):483-492. doi: 10.23888/HMJ2023114483-492. (In Russian)

8. Gapon L.I. Hypertension and arterial wall stiffness in clinical practice: literature review. Russian journal of cardiology. 2024;5(29):96-104. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5924. (In Russian)

9. Khazova E.V., Smetanina E.D., Malkova M.I. Frailty in patients with cardiovascular diseases: issues of epidemiology, diagnosis, prognosis. Medical almanac. 2023;3(76):98-106. (In Russian)

10. Bazdyrev E.D., Terentyeva N.A., Krivoshapova K. E., Masenko V.L., Wegner E.A., Kokov A.N., Pomeshkina S.A., Barbarash O. L. Prevalence of Musculoskeletal Disorders in Patients with Coronary Artery Disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2021;17(3):369-375. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-03. (In Russian)

11. Sivritepe R., Siyer O.K., Tiril S.M., Basat S.U. Do we know about dynapenia? North Clin Istanb. 2024; 11(6): 593–599. doi: 10.14744/nci.2024.48642.

12. Silva R.R., Galvão L.L., Meneguci J., Santos D.A.T., Virtuoso Júnior J.S., Tribess S. Dynapenia in all-cause mortality and its relationship with sedentary behavior in community-dwelling older adults. Sports Med Health Sci. 2022;4:253–9. doi: 10.1016/j.smhs.2022.09.002.

13. Shevchenko Yu.F., Gorelik S.G., Ilnitski A.N., Bokova N.A. Vascular wall stiffness and dina / sarcopenia in elderly and senile women with arterial hypertension. Current problems of health care and medical statistics. 2022;1:232-253. doi: 10.24412/2312-2935-2022-1-237-258. (In Russian)

14. Terentyeva N.A., Galimova N.A., Bazdyrev E.D., Krivoshapova K.E., Tsygankova D.P., Ivanov S.V., Masenko V.L., Kokov A.N., Barbarash O.L. Risk factors for unfavorable prognosis in patients with coronary artery disease and age-related disorders undergoing coronary artery bypass grafting. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(4):13-24. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-13-24. (In Russian)

15. Choi Y.A., Lee J.S., Kim Y.H. Association between physical activity and dynapenia in older adults with COPD: a nationwide survey. Sci Rep. 2022;12:7480. doi: 10.1038/s41598-022-11504-1.

16. Ji Y., Li M., Chang M., Liu R., Qiu J., Wang K., Deng C., Shen Y., Zhu J., Wang W., Xu L., Sun H. Inflammation: roles in skeletal muscle atrophy. Antioxidants (Basel) 2022; 11: 1686. doi: 10.3390/antiox11091686.

17. Kishimoto. T., Onishi H., Tsubouchi H., Mizukami Y., Kubota M., Ikeda R., Konoshita N., Tanaka T., Kobayashi K., Hayashi H., Yamamura O. Association between upper limb muscle quality and knee osteoarthritis in dynapenia: an observational cross-sectional study. J Clin Biochem Nutr. 2024; 75(2): 145–152. doi: 10.3164/jcbn.24-58

18. Gungor O., Ulu S., Hasbal N.B., Anker S.D., Kalantar-Zadeh K. Effects of hormonal changes on sarcopenia in chronic kidney disease: where are we now and what can we do? J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021;12:1380–92. doi: 10.1002/jcsm.12839

19. Gupta P., Kumar S. Sarcopenia and endocrine ageing: are they related? Cureus. 2022;14:e28787. doi: 10.7759/cureus.28787.

20. Diaz-Morales N., Rovira-Llopis S., Escribano-Lopez I., Bañuls C., Lopez-Domenech S., Falcón R., de Maranon A.M., Sola E., Jover A., Roldan I., Diez J.L., Rocha M., Hernández-Mijares A., Víctor V.M. Role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in skeletal muscle in type 2 diabetic patients. Curr Pharm Des. 2016;22:2650–6. doi: 10.2174/1381612822666160217142949

21. Chainy G.B.N., Sahoo D.K. Hormones and oxidative stress: an overview. Free Radic Res. 2020;54:1–26. doi: 10.1080/10715762.2019.1702656

22. Rezuş E., Burlui A., Cardoneanu A., Rezuş C., Codreanu C., Pârvu M., Rusu Zota G., Tamba B.I. Inactivity and skeletal muscle metabolism: a vicious cycle in old age. Int J Mol Sci 2020; 21:592. doi: 10.3390/ijms21020592.

23. Sandvik M.K., Watne L.O., Brugård A., Wang-Hansen M.S., Kersten H. Association between psychotropic drug use and handgrip strength in older hospitalized patients. Eur Geriatr Med. 2021;12:1213–20. doi: 10.1007/s41999-021-00511-6.

24. Treuil M., Mahmutovic M., Di Patrizio P., Nguyen-Thi P.L., Quilliot D. Assessment of dynapenia and undernutrition in primary care, a systematic screening study in community medicine. Clin Nutr ESPEN. 2023;57:561–8. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.08.003.

Для цитирования: *Шевченко Ю.Ф., Горелик С.Г., Ильницкий А.Н., Баздырев Е.Д., Курганская О.Н., Леликова К.Н., Маслов К.Г., Ничик Е.П., Воронина Е.А. Связь динапении с артериальной гипертензией у пациентов женского пола. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 155-165. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-155-165*

To cite: *Shevchenko Yu.F., Gorelik S.G., Ilnitski A.N., Bazdyer E.D., Kurganskaya O.N., Lelikova K.N., Maslov K.G., Nichik E.P., Voronina E.A. The relationship between dynapenia and arterial hypertension in female patients. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 155-165. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-155-165*

УДК 616.13-008.331.1:616-052+616-092.9
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-166-167

ONLINE

АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ, ДИНА- И САРКОПЕНИЯ: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

А.Н. Сумин, К.Е. Кривошапова

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

Потеря мышечной массы и силы с возрастом, известная как саркопения, является серьезной проблемой современного общества. Прогрессирование саркопении приводит не только к снижению качества жизни, но и к трехкратному увеличению риска смерти среди населения пожилого и старческого возраста [1]. Для изолированного снижения мышечной силы ряд ученых применяют понятие «динапения», которое в клинической практике широко не используется. Данное состояние активно не выявляется, при этом может привести к функциональным нарушениям, повышению риска падений и потере автономности [2].

Известно, что снижение мышечной массы и силы может быть ассоциировано с более высокой скоростью пульсовой волны, которая отражает артериальную жесткость [3]. Возраст-ассоциированное повышение скорости пульсовой волны приводит к изолированной систолической гипертензии из-за нарушения буферной функции аорты [4]. Наличие отрицательной связи между увеличением скорости пульсовой волны и снижением мышечной массы нижних конечностей [5] может свидетельствовать о единых патогенетических механизмах, лежащих в основе развития дина- и саркопении и артериальной гипертензии (при ее развитии в пожилом возрасте). Так, в недавнем популяционном корейском исследовании было показано, что тяжесть саркопении связана с артериальной жесткостью и гипертонией у пожилых лиц с нормальным весом [6].

В представленном в данном номере исследовании Ю.Ф. Шевченко и соавт. изучены жестко-эластические свойства артериальной стенки у пациенток различных возрастных групп с учетом наличия динапении и артериальной гипертензии. Несмотря на оригинальный дизайн, работа имеет ряд ограничений и спорных вопросов, требуемых обсуждения.

Авторы рассматривают динапению как снижение мышечной силы при сжатии кисти. Однако такая терминология является не совсем корректной. Выявление динапении требует комплексной оценки мышечной силы и функции с учетом множества факторов, которые могут способствовать развитию мышечной слабости [2]. В рекомендациях консенсуса европейской рабочей группы EWGSOP2 (2019 г.) [7] предлагается оценивать одновременно мышечную силу и мышечную массу. Для оценки мышечной силы используется кистевая динамометрия. Для оценки массы скелетных мышц может быть применен анализ биоэлектрического импеданса с расчетом индекса массы мышц конечностей [8]. На основании этих двух параметров выделяют: нормальную группу – при мышечной силе и мышечной массе выше пороговых значений; группу динапении – при низкой мышечной силе, но сохраненной мышечной массе; группу пресаркопении – при низкой мышечной массе, но нормальной мышечной силе; группу саркопении – при низкой мышечной массе и низкой мышечной силы. Соответственно, снижение мышечной силы может соответствовать как динапении, так и саркопении. Поэтому корректнее было бы рассматривать не динапению, а снижение силы сжатия кисти, чтобы невольно не вводить читателей в заблуждение.

Авторы, проанализировав предположительный механизм развития динапении у пациентов с артериальной гипертензией, приходят к выводу, что динапения и артериальная гипертензия имеют единые звенья патогенеза. Так, по мнению исследователей, высокое артериальное давление оказывает не только механическое воздействие, но и гипоксическое, что может привести к ремоделированию, изменению характеристик жестко-эластических свойств артерий и нарушению функции эндотелия. Высокий уровень лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции, изучаемых в исследовании, таких как фракталкин и каспаза 3, становится постоянным. Закономерно изменения жестко-эластических свойств артерий приводят к развитию метаболических нарушений, в том числе в мышцах, что может способствовать появлению и прогрессированию динапении у данной категории лиц. Все это, в свою очередь, потенцирует снижение мышечного функционального статуса. Тем не менее предложенный патогенетический механизм носит во многом декларативный характер. Например, среди обследованных лиц с артериальной гипертензией только у 25% выявлена динапения, что невозможно при схожем патогенезе. Кроме того, у лиц среднего возраста наличие артериальной гипертензии не сопровождается развитием динапении.

Следует отметить, что ранее проблема связи сниженной мышечной массы с артериальной жесткостью и гипертонией была изучена преимущественно в зарубежных исследованиях. Так, K. Sanada и

соавт. [9] показали, что среди пациентов с тяжелой саркопенией артериальная жесткость более выражена, чем у лиц с нормальной или умеренной саркопенией, независимо от пола. В другом исследовании обнаружено, что саркопения играет решающую роль в развитии артериальной гипертензии [10]. Хотя K. Kohara и соавт. [11] не установлена тесная корреляция саркопении и артериальной жесткости, в большинстве исследований артериальная жесткость была положительно связана с саркопенией у пожилых людей [12–14]. Несмотря на то что каскад изменений, лежащих в основе развития изучаемых патологических состояний, до сих пор не изучен, ранее предложено несколько потенциальных объяснений связи саркопении с артериальной жесткостью и артериальной гипертензией. Так, возраст-ассоциированное уменьшение мышечной массы вызывает развитие резистентности к инсулину, следовательно, артериальная жесткость увеличивается, что может способствовать появлению артериальной гипертензии. Кроме того, повышение уровня провоспалительных и снижение выработки противовоспалительных биомаркеров, обусловленное прогрессирующим старением организма, несомненно, может лежать в основе связи саркопении с артериальной жесткостью и гипертонией [15]. В свою очередь повышенная артериальная жесткость может вызывать усиление пульсового давления в артериях, приводя к увеличению окислительного стресса в мышцах и, как следствие, уменьшению количества сателлитных клеток, что способствует снижению мышечной массы. С учетом этих факторов саркопения может быть триггером артериальной жесткости или гипертонии, а артериальная жесткость или гипертония могут ухудшать течение саркопении [16].

При рассмотрении результатов исследования Ю.Ф. Шевченко и коллег необходимо учитывать его ограничения. Как уже упоминалось, путаница в терминологии затрудняет сопоставимость его результатов с аналогичными в других центрах. Во-вторых, на результаты исследования мог повлиять небольшой размер выборки. В-третьих, упущения в дизайне исследования, анализе и трактовке данных снижают доказательность представленных результатов. В частности, не полностью описаны использованные методы обследования, применены не все рекомендованные методы статистического анализа, не все результаты информативны.

Представленные в данном комментарии замечания не умаляют актуальность изученной авторами проблемы и полученных результатов, а лишь нацеливают авторов на проведение дополнительной оценки с целью получения более весомых аргументов в поддержку сформулированных выводов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kelley, G. A. Is sarcopenia associated with an increased risk of all-cause mortality and functional disability? / G. A. Kelley, K. S. Kelley // Exp. gerontol. – 2017. – Vol. 96. – P. 100-103.
2. Clark BC, Manini TM. What is dynapenia? Nutrition. 2012;28:495–503. doi: 10.1016/j.nut.2011.12.002.
3. Fantin F, Giani A, Manzato G, Zampieri A, Comellato G, Urbani S, Zoico E, Mazzali G, Zamboni M. Sarcopenia, sarcopenic obesity, and arterial stiffness among older adults. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1272854. doi: 10.3389/fcvm.2024.1272854.
4. Berry K.L., Cameron J.D., Dart A.M., Dewar E.M., Gatzka C.D., Jennings G.L. Large-artery stiffness contributes to the greater prevalence of systolic hypertension in elderly women. J Am Geriatr Soc. 2004;52:368–373. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52107.x.
5. Abbatecola A.M., Chiodini P., Gallo C., Lakatta E., Sutton-Tyrrell K., Tylavsky F.A. Pulse wave velocity is associated with muscle mass decline: Health ABC study. Age (Dordr) 2012;34:469–478. doi: 10.1007/s11357-011-9238-0.
6. Kim B, Kim GM, Huh U, Lee J, Bae M. Sarcopenia severity is related to arterial stiffness and hypertension in older Korean population without underweight and obesity: population based cross-sectional study. Front Public Health. 2024;12:1469196. doi: 10.3389/fpubh.2024.1469196.
7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
8. Lee DY. Prevalence and Associated Factors of Dynapenia, Pre-Sarcopenia, and Sarcopenia in Korean Adults: A Cross-Sectional Epidemiological Study. Medicina (Kaunas). 2025;61(4):575. doi: 10.3390/medicina61040575.
9. Sanada K, Miyachi M, Tanimoto M, Yamamoto K, Murakami H, Okumura S, et al. A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women: reference values and association with cardiovascular risk factors. Eur J Appl Physiol. (2010) 110:57–65. doi: 10.1007/s00421-010-1473-z
10. Han K, Park Y-M, Kwon H-S, Ko S-H, Lee S-H, Yim HW, et al. Sarcopenia as a determinant of blood pressure in older Koreans: findings from the Korea National Health and nutrition examination surveys (KNHANES) 2008–2010. PLoS One. (2014) 9:e86902. doi: 10.1371/journal.pone.0086902
11. Kohara K, Ochi M, Tabara Y, Nagai T, Igase M, Miki T. Arterial stiffness in sarcopenic visceral obesity in the elderly: J-SHIPP study. Int J Cardiol. (2012) 158:146–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.04.033
12. Ochi M, Kohara K, Tabara Y, et al. Arterial stiffness is associated with low thigh muscle mass in middle-aged to elderly men. Atherosclerosis. 2010;212(1):327-332. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.026
13. Coelho Júnior HJ, Aguiar Sda S, Gonçalves Ide O, et al. Sarcopenia Is Associated with High Pulse Pressure in Older Women. J Aging Res. 2015;2015:109824. doi:10.1155/2015/109824
14. Yamanashi H, Kulkarni B, Edwards T, et al. Association between atherosclerosis and handgrip strength in non-hypertensive populations in India and Japan. Geriatr Gerontol Int. 2018;18(7):1071-1078. doi:10.1111/ggi.13312
15. Doğan MH, Karadag B, Ozyigit T, Kayaoglu S, Ozturk AO, Altuntas Y. Correlations between sarcopenia and hypertensive target organ damage in a Turkish cohort. Acta Clin Belg. 2012;67(5):328-332. doi:10.2143/ACB.67.5.2062685
16. Howard C, Ferrucci L, Sun K, et al. Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. J Appl Physiol (1985). 2007;103(1):17-20. doi:10.1152/japplphysiol.00133.2007

Для цитирования: *Сумин А.Н., Кривошапова К.Е. Артериальная жесткость, дина- и саркопения: спорные и нерешенные вопросы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 166-167. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-166-167*

To cite: *Sumin A.N., Krivoshapova K.E. Arterial stiffness, dynapenia and sarcopenia: controversial and unresolved issues. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 166-167. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-166-167*

УДК 616-036.111
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-168-177

ONLINE

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ КАК ФАКТОРОВ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

А.В. Сваровская[1], П.А. Астанин[2, 3], А.Д. Вендэ[4]

[1] Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012; [2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, 1, стр. 6, Москва, Российская Федерация, 117513; [3] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», просп. Буденного, 31, Москва, Российская Федерация, 105275; [4] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация, 634050

Основные положения

• Проанализирован ряд лабораторных показателей, при помощи которых можно оценить вероятность летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Выполнено ранжирование этих показателей в зависимости от величины отношения шансов.

Цель	Оценить прогностическую значимость лабораторных параметров как факторов летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).
Материалы и методы	В проспективное исследование включены 164 пациента, госпитализированные в моноинфекционный госпиталь в период с 03.11.2020 по 15.01.2021. Диагноз COVID-19 верифицирован по результатам ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2 в материале из носо- и ротоглотки. Диагностика и классификация пневмонии по данным компьютерной томографии, оценка степени тяжести заболевания по шкале NEWS, а также лечение больных осуществлены в соответствии с «Временными методическими рекомендациями. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 9 от 26.10.2020). Конечной точкой служили исходы госпитализации: выписка или летальный исход. Первую группу состояли пациенты с летальным исходом (n = 25), вторую группу – выжившие больные (n = 139). За летальные исходы принимали общую и сердечно-сосудистую смертность.
Результаты	Госпитальная летальность составила 15,2%. Мужчины составили 56% умерших, женщины – 44%. Возраст умерших – 72 [68; 83] года, выживших – 65 [59,0; 70,5] лет, $p < 0,001$. Большинство (97,6%) пациентов находились в ясном сознании, 2,4% – в состоянии оглушенности и сопора. Предикторами летального исхода при COVID-19 явились повышенная концентрация тропонина в крови (отношение шансов (ОШ) 18,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 6,503–51,97; $p < 0,001$), уровень D-димера > 700 нг/мл (ОШ 17,79; 95% ДИ 6,362–49,77; $p < 0,001$), прокальцитонин > 0,28 нг/мл (ОШ 7,357; 95% ДИ 2,840–19,06; $p < 0,001$), тромбоциты < 180 × 109/л (ОШ 4,76; 95% ДИ 2,00–11,1; $p = 0,001$). Протективным фактором определен уровень моноцитов ≥ 6,0% (ОШ 0,205; 95% ДИ 0,067–0,627).
Заключение	Наиболее значимыми показателями, позволяющими оценить прогноз при COVID-19, являются тропонин, D-димер, прокальцитонин и тромбоциты. Мониторирование этих параметров позволит клиницистам заблаговременно определять пациентов с высоким риском развития летального исхода, требующих более активных лечебных мероприятий.

Ключевые слова COVID-19 • Летальность • Прогноз • Предикторы

Поступила в редакцию: *27.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *07.03.2025;* ***принята к печати:*** *24.04.2025*

Для корреспонденции: *Алла Владимировна Сваровская, kuznecova-alla@list.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*

Corresponding author: *Alla V. Svarovskaya, kuznecova-alla@list.ru; address: Kievskaya St., 111a, Tomsk, Russian Federation, 634012*

ASSESSMENT OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LABORATORY PARAMETERS AS FACTORS OF LETHAL OUTCOME IN PATIENTS WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION

A.V. Svarovskaya[1], P.A. Astanin[2, 3], A.D. Vende[4]

[1] 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; [2] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1, bld. 6, Ostrovityanova St., Moscow, Russian Federation, 117513; [3] Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health", 31, Budennogo Ave., Moscow, Russian Federation, 105275; [4] Federal State Funded Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation, 634050

Highlights

• The analysis of laboratory parameters capable of assessing the lethal outcome in patients with COVID-19 was carried out. After that, these parameters were ranked depending on the magnitude of the odds ratio.

Aim	To assess the predictive value of laboratory parameters as factors of lethal outcome in patients with novel coronavirus infection (COVID-19).
Methods	The prospective study included 164 patients hospitalized in a monoinfection hospital in the period from November 3, 2020 to January 15, 2021. The diagnosis of COVID-19 was verified by PCR testing for the presence of SARS-CoV-2 RNA in nasopharyngeal and oropharyngeal specimens. Diagnosis, classification of pneumonia based on CT findings, disease severity according to the National Early Warning Score (NEWS), and treatment were conducted according to the "Temporary Guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)", version 9 (10/26/2020). The end of the study was the outcome of hospitalization: discharge or death. The main group consisted of 25 patients with a fatal outcome (Group 1), the 2nd group (n = 139) consisted of surviving patients.
Results	The mortality rate was 15.2%. 56% of the deceased were males, and 44% were females. The average age of the deceased was 72 years [68; 83], compared to 65 years [59,0; 70,5], $p < 0,001$ in the surviving group. 97.6% of patients were in clear consciousness, while 2.4% were in a state of stupor and soporific. Odds ratio (OR) analysis showed that predictors of fatal outcome in COVID-19 were elevated troponin concentration in blood (OR = 18,38 (95% confidence interval (CI) 6,503–51,97; $p < 0,001$), D-dimer level > 700 ng/mL (OR = 17,79; 95% CI 6,362–49,77; $p < 0,001$), procalcitonin (PCT) > 0.28 ng/mL (OR = 7,357; 95% CI 2,840–19,06; $p < 0,001$), and platelets < 180 × 109/L (OR = 4,76; 95% CI 2,00–11,1; $p = 0,001$). Monocytes ≥ 6.0% (OR = 0,205; 95% CI 0,067–0,627) were identified as a protective factor.
Conclusion	The most significant parameters for predicting prognosis in COVID-19 are troponin, D-dimer, PCT, and platelets. Monitoring these parameters will allow clinicians to identify patients at high risk of death early, requiring more active treatment measures.

Keywords COVID-19 • Mortality • Prognosis • Predictors

Received: *27.10.2024;* ***received in revised form:*** *07.03.2025;* ***accepted:*** *24.04.2025*

Список сокращений

ДИ	– доверительный интервал	СРБ	– С -реактивный белок
КТ	– компьютерная томография	COVID-19	– новая коронавирусная инфекция
ОШ	– отношение шансов		

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) представляет собой глобальный вызов медицинскому сообществу и продолжает влиять на жизнь миллионов людей во всем мире. Во многих странах отмечается значительный рост заболеваемости и смертности [1].

У большинства пациентов (~80%) заболевание протекает в легкой и среднетяжелой форме, при этом уровень летальности значительно варьирует [2]. Смертность среди взрослых больных колеблется от 2 до 7%, а среди пожилых достигает 20% [3]. В предыдущих исследованиях показано, что пациенты с установленным сердечно-сосудистым заболеванием или высоким риском сердечно-сосудистых событий имеют более тяжелое течение COVID-19, требуют госпитализации в отделение интенсивной терапии [4] и демонстрируют более высокую смертность [5].

При рассмотрении возможных причин столь высокой распространенности сочетания коронавирусной инфекции и сердечно-сосудистых заболеваний следует указать на потенциально общие факторы риска. Так, возраст оказывает супрессивное действие на иммунную систему, повышает восприимчивость к вирусной инфекции, что приводит к более тяжелому течению заболевания [6].

Несмотря на накопленные знания о патогенезе и клинической картине COVID-19, роль отклонений лабораторных параметров в прогнозе заболевания до конца неясна. Анализ литературных данных показал, что нейтрофильно-лимфоцитарное отношение [7], уровни С-реактивного белка (СРБ) [7] и D-димера являются предикторами неблагоприятного исхода [8].

В условиях пандемии COVID-19 врачи нуждаются в инструментах, позволяющих с высокой точностью оценивать тяжесть заболевания, прогноз и эффективность проводимой терапии. Такие инструменты должны обладать высокой чувствительностью и специфичностью, а также быть доступными, экономичными и удобными в применении.

Материалы и методы

В проспективное исследование методом сплошной выборки были включены 164 пациента старше 40 лет, госпитализированные в моноинфекционный госпиталь в период с 03.11.2020 по 15.01.2021. Диагноз COVID-19 у всех пациентов верифицирован по результатам полимеразной цепной реакции (наличие РНК SARS-CoV-2) при заборе материала из носо- и ротоглотки.

Клинико-лабораторная и инструментальная диагностика, классификация выраженности двусторонней пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) (КТ 1 – КТ 4), степень тяжести заболевания по шкале NEWS (National Early Warning Score), а также лечение больных осуществлены в соответствии с действующими на момент госпитализации пациентов «Временными методическими рекомендациями. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 9 от 26.10.2020).

Конечной точкой исследования считали исходы госпитализации: выписку или летальный исход. Для регистрации летальных исходов использовали данные электронной истории болезни и протоколы патологоанатомических исследований. Основную (первую) группу (n = 25) составили пациенты с летальным исходом, вторую группу (n = 139) – выжившие больные.

Все пациенты при госпитализации подписывали информированное согласие на участие в исследовании и дальнейшее проспективное наблюдение, дающее право на обезличенную обработку данных. Исследования одобрено локальным этическим комитетом (выписка из протокола заседания № 204 от 18.11.2020).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных состояла из двух этапов. Первый этап включал процедуру описания распределений исследуемых показателей. Данные статистические операции проведены с использованием программно-прикладного пакета IBM SPSS Statistics, версия 23.0 (IBM Corp., США). Для оценки нормальности распределения количественных показателей применен критерий Шапиро – Уилка. Для описания количественных данных, распределенных по нормальному закону, применены средние значения и стандартные отклонения ($m \pm \sigma$). При ином распределении использованы медиана и межквартильный интервал (Me [Q1; Q3]). Оценка различий между количественными показателями произведена с помощью критерия Стьюдента для независимых групп при нормальном распределении и критерия Манна – Уитни при ином типе распределения. Описание бинарных показателей произведено путем расчета долей (%). Для оценки различий и взаимосвязи между бинарными показателями построены таблицы сопряженности с их последующим анализом с использованием точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались результаты при уровне значимости $p < 0{,}050$. Второй этап статистического анализа включал выявление потенциальных предикторов летального исхода. На основе результатов разведочного анализа оценок были отобраны 10 показателей, для которых оценено отношение шансов (ОШ) неблагоприятного исхода с определением доверительного интервала (ДИ) (95%).

Результаты

Среди пациентов с летальным исходом мужчин было 56% (14 пациентов), женщин – 44% (11 случаев). Летальность составила 15,2%. Средний воз-

раст умерших больных – 72 года, средний возраст выживших статистически значимо ниже – 65 лет. При этом большинство летальных исходов отмечено в возрастной группе (61 год и более). Сравнительный анализ выживших и умерших пациентов приведен в табл. 1.

Исходно группы достоверно различались по наличию ожирения, инфаркта миокарда в анамнезе, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности. Состояние большинства пациентов при поступлении в группе умерших (53%) оценивалось как средней степени тяжести, в то время как в группе выживших все пациенты находились в стационаре в удовлетворительном состоянии. Лишь 2% пациентов поступили в стационар в крайне тяжелом состоянии. Симптомы заболевания в первой группе появились в среднем за 7 сут. до поступления в стационар, что было статистически значимо раньше по сравнению со второй группой, в которой жалобы появились за 4 сут. до госпитализации ($p < 0,007$). Обращает внимание, что в практически все (97,6%) пациенты находились в ясном сознании и только 2,4% – в состоянии оглушенности и сопора (пациенты старше 80 лет). Средняя продолжительность нахождения больных в стационаре составила 12 (9–16) сут. и не различалась между группами. Практически всем больным назначали антибиотики (92% случаев в первой группе, 95,7% во второй), из них наиболее часто цефалоспорины (72,5 и 78,4%), а также противовирусные препараты – фавипиравир или комбинацию лопинавира и ритонавира (100 и 93,5% соответственно). Кроме того, часто назначаемой группой лекарственных препаратов были антикоагулянты – нефракционированный гепарин или эноксапарин натрия (80% случаев в первой группе и 77% во второй). В дальнейшем пациенты были переведены на пероральные антикоагулянты (апиксабан, ривароксабан). Глюкокортикоиды применяли в 68% случаев в первой группе и в 72,7% во второй. При поступлении у большинства пациентов (74,8%) температура тела не поднималась выше 38 °C. Основными жалобами были кашель, слабость, одышка (рис. 1).

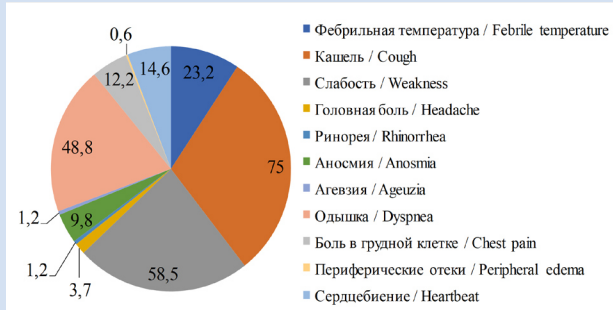


Рисунок 1. Основные жалобы пациентов при поступлении, %
Figure 1. The main complaints of patients at admission, %

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель / Parameter	Летальный исход (группа 1) / With a fatal outcome (group 1), n = 25 (15,2%)	Без летального исхода (группа 2) / No fatality (group 2), n = 139 (84,8%)	p
Мужской пол / Male gender, n (%)	14 (56,0)	54 (38,8)	0,126
Возраст, лет / Age, years, Me [Q1; Q3]	72,0 [68,0; 83,0]	65,0 [59,0; 70,5]	< 0,001
Ожирение / Obesity, n (%)	4 (16,0)	72 (51,8)	0,001
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	8 (32,0)	42 (30,2)	0,858
Онкологические заболевания в анамнезе / History of oncological diseases, n (%)	2 (8,0)	9 (6,47)	0,676
Инфаркт миокарда в анамнезе / History of myocardial infarction, n (%)	9 (36,0)	13 (9,4)	< 0,001
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, n (%)	8 (32,0)	18 (12,9)	0,016
ХСН / CHF, n (%)	18 (72,0)	37 (26,6)	< 0,001
Хронические неспецифические заболевания легких / Chronic non-specific lung diseases, n (%)	1 (4,0)	6 (4,3)	1,000
Бронхиальная астма / Bronchial asthma, n (%)	0 (0,0)	8 (5,8)	0,609
ОНМК / ACA, n (%)	2 (8,0)	8 (5,8)	0,651
Язвенная болезнь / Peptic ulcer disease, n (%)	1 (4,0)	10 (7,2)	1,000
Табакокурение / Smoking, n (%)	3 (12,0)	19 (13,7)	1,000
ХБП / CKD, n (%)	19 (76,0)	81 (58,3)	0,094
Анемия / Anemia, n (%)	8 (32,0)	33 (23,7)	0,380
Сатурация / Saturation, %, Me [Q1; Q3]	96,0 [89,0; 97,0]	96,0 [93,0; 97,0]	0,551

Примечание: *Me [Q1; Q3] – медиана и интерквартильный размах; p – уровень значимости; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*
Note: *Me [Q1; Q3] – median and interquartile range; p – level of significance; ACA – acute cerebrovascular accident; CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease.*

Для диагностики пневмонии на амбулаторном или госпитальном этапе в 87,9% случаев была проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, в остальных случаях – стандартная рентгенография легких. Выявлены статистически значимые различия степени тяжести пневмонии в зависимости от исхода заболевания. Так, в группе умерших преобладали третья и четвертая стадии вирусной пневмонии, в то время как в группе без летального исхода – первая и вторая (рис. 2).

По результатам КТ легких в обеих группах преобладала двусторонняя пневмония. В группе умерших пациентов процент поражения легких был статистически значимо выше по сравнению с группой выживших, составив в среднем 70% (40–80%). Отмечены значимые различия времени нахождения больных на кислородотерапии, сочетания кислородотерапии и прон-позиции, а также нахождения на искусственной вентиляции легких и искусственной вентиляции легких в сочетании с прон-позицией (рис. 3).

Исходные лабораторные показатели включенных в исследование пациентов представлены в табл. 2.

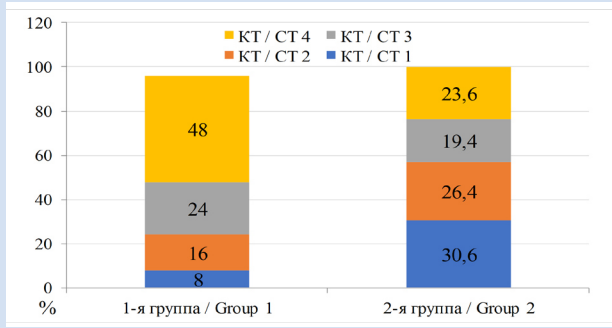


Рисунок 2. Стадии вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ)
Figure 2. Stages of viral pneumonia based on CT (computed tomography) scans

Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей в группах пациентов с летальным исходом и без летального исхода, Me [Q1; Q3]
Table 2. Comparative characteristics of laboratory parameters in the groups of patients with and without a fatal outcome, Me [Q1; Q3]

Показатель / Parameter	Летальный исход (группа 1) / With a fatal outcome (group 1), n = 25 (15,2%)	Без летального исхода (группа 2) / No fatality (group 2), n = 139 (84,8%)	p
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	7,45 [6,32; 8,88]	6,80 [5,95; 8,40]	0,514
Лимфоциты / Lymphocytes, %	16,0 [9,25; 20,2]	19,0 [13,5; 28,0]	0,026
Нейтрофилы / Neutrophils, %	79,5 [72,7; 85,5]	73,0 [64,0; 80,0]	0,007
СКФ, мл/мин/1,73м^2 / GFR, ml/min/1.73 m^2	46,0 [30,7; 57,8]	55,0 [46,0; 69,0]	0,007
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	4,37 [3,40; 5,50]	4,64 [4,06; 5,40]	0,425
Лейкоциты, 10^9/л / Leukocytes, 10^9/L	8,95 [7,00; 12,6]	8,20 [6,25; 10,6]	0,300
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	125 [117; 144]	132 [124; 142]	0,378
Тромбоциты, 10^9/л / Platelets, 10^9/L	159 [112; 217]	234 [188; 288]	< 0,001
NLR, %	1,60 [0,86; 7,30]	3,74 [2,28; 5,92]	0,032
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	24,0 [20,0; 36,3]	30,0 [13,0; 43,0]	0,991
АСТ, ед/л / AST, units/L	40,2 [34,3; 47,5]	32,0 [24,0; 42,5]	0,013
АЛТ, ед/л / ALT, units/L	34,3 [21,5; 41,0]	33,0 [22,0; 46,5]	0,517
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, mmol/L	115 [91,8; 146]	109 [78,0; 139]	0,671
Билирубин, мкмоль/л / Bilirubin, mmol/L	12,7 [10,3; 16,4]	10,1 [8,90; 11,8]	0,001
ЛДГ, ед/л / LDH, units/L	785 [713; 849]	683 [596; 751]	< 0,001
СРБ, г/л / CRP, g/L	60,3 [30,4; 81,8]	42,0 [24,0; 61,3]	0,011
Nt-proBNP, пг/мл / pg/mL	759 [584; 875]	940 [619; 1427]	0,430
АЧТВ, сек / APTT, sec	29,0 [27,0; 33,0]	30,0 [27,0; 33,0]	0,328
МНО / INR	1,3 [1,132; 1,468]	1,2 [1,1; 1,32]	0,040
Д-димер, нг/мл / D-dimer, ng/mL	867,0 [699,0; 1650,0]	441,0 [339,0; 641,0]	< 0,001
Прокальцитонин, нг/мл / Procalcitonin, ng/mL	0,345 [0,220; 1,285]	0,090 [0,040; 0,285]	< 0,001
Ферритин, нг/мл / Ferritin, ng/mL	759,0 [452,0; 1203]	548,0 [356,5; 700,5]	0,011
Тропонин, нг/л / Troponin, ng/mL	0,600 [0,390; 0,900]	0,330 [0,220; 0,413]	< 0,001

Примечание: *Me [Q1; Q3] – медиана и интерквартильный размах; p – уровень значимости; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МНО – международное нормализованное отношение; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение; Nt-proBNP – натрийуретический пептид.*
Note: *Me [Q1; Q3] is the median and interquartile range; p is the level of significance; ALT – alanine aminotransferase; APTT – activated partial thromboplastin time; AST – aspartate aminotransferase; CRP – C-reactive protein; ESR – erythrocyte sedimentation rate; GFR – glomerular filtration rate; INR – International Normalized Ratio; LDH – lactate dehydrogenase; NLR – neutrophil-lymphocyte ratio; Nt-proBNP – natriuretic peptide.*

Учитывая важность раннего выявления больных с высоким риском развития летального исхода и устранения влияния характера лечения на лабораторные показатели последние сравнивали между группами на момент поступления в стационар. Анализ показал достоверные различия между группами умерших и выживших пациентов по следующим параметрам: уровень нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, международного нормализованного отношения, D-димера, высокочувствительного тропонина и скорость клубочковой фильтрации. Более того, в группе умерших значения лабораторных показателей, отражающих системную воспалительную реакцию (уровень СРБ, ферритина, лактатдегидрогеназы) и наличие сопутствующей бактериальной флоры (прокальцитонин), были значительно выше. Следует отметить, что гиперэкспрессия прокальцитонина свидетельствовала о системной воспалительной реакции инфекционной этиологии или сепсисе, что указывает на целесообразность более широкого применения этого показателя в реальной клинической практике.

Помимо стандартного набора лабораторных показателей проанализирован такой показатель, как нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR). В группе умерших пациентов данный показатель был достоверно выше, составив 3,74 [2,28; 5,92] % против 1,6 [0,86; 7,30] % в группе без летального исхода (p = 0,032).

Установлено, что наиболее значимым предиктором летального исхода при COVID-19 являлась повышенная концентрация высокочувствительного тропонина в крови (ОШ 18,38; 95% ДИ 6,503–51,97; p < 0,001). Кроме того, высокую значимость демонстрировали такие факторы риска, как уровень D-димера выше 700 нг/мл, ассоциированный с повышением риска летального исхода у больных в 17,79 раза (95% ДИ 6,362–49,77; p < 0,001), уровень прокальцитонина выше 0,28 нг/мл (ОШ 7,357; 95% ДИ 2,840–19,06; p < 0,001), содержание тромбоцитов ниже 180 × 109/л (ОШ 4,76; 95% ДИ 2,00–11,1; p = 0,001), возраст старше 68 лет (ОШ 6,491; 95% ДИ 2,299–18,33; p < 0,001), а также другие лабораторные показатели (табл. 3).

Протективными факторами оказались моноциты ≥ 6,0% (ОШ 0,205; 95% ДИ 0,067–0,627; p = 0,004).

Многофакторный регрессионный анализ показал, что у больных с подтвержденной COVID-19-ассоциированной пневмонией определяют возраст, индекс массы тела, уровень тромбоцитов, нейтрофилов, моноцитов, D-димера, высокочувствительного тропонина, прокальцитонина, СРБ, ферритина и рассчитывают степень риска по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}},$$

где p – вероятность риска развития летального исхода; e – математическая константа, равная 2,72; y – значение дискриминантной функции, которое определяют по формуле:

$$y = -0{,}022 + 0{,}108 \times X_1 - 0{,}238 \times X_2 - 0{,}008 \times X_3 - 0{,}020 \times X_4 - 0{,}211 \times X_5 + 0{,}002 \times X_6 + 0{,}417 \times X_7 + 0{,}476 \times X_8 + 0{,}006 \times X_9 - 0{,}001 \times X_{10},$$

где (–0,022) – константа; 0,108; 0,238; 0,008; 0,020; 0,211; 0,002; 0,417; 0,476; 0,006; 0,001 – весовые коэффициенты соответствующих показателей; X_1 – X_{10} – значения переменных, соответствующие рассматриваемым показателям; X_1 – возраст паци-

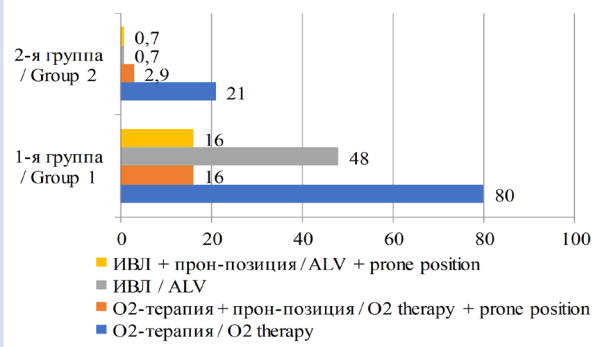


Рисунок 3. Способы коррекции дыхательной недостаточности
Примечание: *ИВЛ – искусственная вентиляция легких; О2-терапия – оксигенотерапия.*
Figure 3. Ways to correct respiratory failure
Note: *ALV – artificial lung ventilation; O2 therapy – oxygen therapy.*

Таблица 3. Оценка отношения шансов
Table 3. Estimating Odds Ratios

№	Параметр и граница принятия решений / Decision Parameter and Boundary	ОШ / OR [95% ДИ / CI]	p
1	Тропонин / Troponin ≥ 0,59 нг/л / ng/mL	18,38 [6,503; 51,97]	< 0,001
2	Д-димер / D-dimer ≥ 700 нг/л / ng/mL	17,79 [6,362; 49,77]	< 0,001
3	Прокальцитонин / Procalcitonin ≥ 0,28 нг/л / ng/mL	7,357 [2,840; 19,06]	< 0,001
4	Возраст / Age ≥ 68 лет	6,491 [2,299; 18,33]	< 0,001
5	СРБ / CRP ≥ 65 г/л / g/L	3,936 [1,628; 9,514]	0,003
6	Ферритин / Ferritin ≥ 700 нг/л / ng/mL	3,219 [1,344; 7,708]	0,015
7	Нейтрофилы / Neutrophils ≥ 75%	3,102 [1,218; 7,900]	0,017
8	Тромбоциты / Platelets < 180 × 109/л / L	4,76 [2,00; 11,0]	0,001
9	Моноциты / Monocytes ≥ 6,0%	0,205 [0,067; 0,627]	0,004

Примечание: *p – уровень значимости; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; СРБ – С-реактивный белок.*
Note: *p – significance level; CI – confidence interval; CRP – C-reactive protein; OR – odds ratio.*

ента, лет; X_2 – ИМТ, кг/м^2; X_3 – уровень тромбоцитов,·10^9/л; X_4 – доля нейтрофилов, %; X_5 – доля моноцитов, %; X_6 – уровень D-димера, нг/мл; X_7 – уровень высокочувствительного тропонина, нг/мл; X_8 – уровень прокальцитонина, нг/мл; X_9 – уровень СРБ, мг/л; X_{10} – уровень ферритина, мкг/л. При пороговом p-значении 0,5 и более риск развития летального исхода считался высоким.

Обсуждение

Широкое распространение COVID-19 способствовало поиску клинических и лабораторных предикторов прогрессирования заболевания, а также развитию тяжелых форм и летальных исходов. Более того, определение лабораторных параметров, позволяющих различать тяжелые и нетяжелые случаи, а также случаи с высоким или низким риском летального исхода позволит значительно улучшить не только маршрутизацию пациентов, но и протоколы лечения [1].

В нашем исследовании летальность составила 15,2%. Средний возраст умерших больных – 72 года, возраст выживших был статистически значимо ниже – 65 лет. Эти данные согласуются с результатами, представленными американскими авторами: среди 2 199 пациентов с COVID-19, госпитализированных в период с 27 февраля по 2 апреля 2020 г. в 12 госпиталей Нью-Йорка, средний возраст составил 65 лет, тогда как средний возраст умерших достигал 75 лет [10]. Пожилые пациенты, вероятно, представляют собой более уязвимую категорию в отношении тяжелого течения COVID-19, как в силу большей коморбидности, так и вследствие возможного «старения» иммунитета [11]. Высказывается предположение, что возрастные изменения иммунологических функций и выработки цитокинов типа 2 приводят к дефициту контроля репликации SARS-CoV-2 и провоспалительным реакциям [12].

В исследовании, проведенном в Великобритании [13] с участием более 10 тыс. пациентов, показана практически линейная взаимосвязь возраста и риска смерти от COVID-19. Полученные нами данные также подтверждают повышение риска летального исхода госпитализированных пациентов с COVID-19 по мере увеличения возраста (начиная с 68 лет). Большинство пациентов в настоящей когорте имели аномальные лабораторные анализы на исходном уровне. В нашем исследовании наиболее значимым предиктором летального исхода был высокочувствительный тропонин I, который оказался повышенным как в группе выживших, так и в группе пациентов с летальным исходом. У умерших пациентов уровень данного биомаркера был практически в два раза выше ($p < 0,001$). Таким образом, возможно наличие вирусного миокардита, прогрессирующего поражения сердечной мышцы вследствие полиорганной недостаточности, а также вторичного поражения сердца при сопутствующей почечной или печеночной недостаточности.

Недавний метаанализ показал, что значения высокочувствительного тропонина I были значительно выше у пациентов с тяжелым течением COVID-19, а также у умерших больных; кроме того, гиперэкспрессия данного биомаркера сопровождалась пятикратным увеличением риска развития тяжелых форм заболевания [14].

Согласно данным обновленного метаанализа, повышение уровня высокочувствительного тропонина I связано с заметным (25-кратным) увеличением риска смерти у пациентов с COVID-19 [15]. Эти результаты подтверждены D.S. Knight и соавт. (2020), которые обнаружили, что около 71% всех пациентов с COVID-19 имели аномальные уровни тропонина, а уровень госпитальной летальности в данной когорте достигал 41% [16].

Также потенциальным предиктором тяжести заболевания могут быть уровни D-димера и нейтрофилов. В исследовании N. Tang и коллег (2020) установлено, что повышение концентрации D-димера при поступлении связано с более длительным пребыванием в стационаре и повышенным риском летального исхода [9]. Согласно данным литературы, нейтрофилия является фактором риска развития острого респираторного дистресс-синдрома , характеризующегося быстрым прогрессированием и риском летального исхода [17]. Так, P. Mehta и соавт. (2020) указали на то, что высвобождение медиаторов и хемокинов инфицированными клетками быстро приводит к локальному накоплению нейтрофилов в месте инфекции. Помимо того, что такие нейтрофилы могут выполнять важные противовирусные эффекторные функции, они также секретируют цитокины и хемокины, которые привлекают дополнительные иммунные клетки, в том числе моноциты и Т-лимфоциты. Таким образом, они могут вносить вклад в значительные иммунные ответы. В то же время недостаточный клиренс инфекции приводит к тому, что многие пациенты с COVID-19 с прогрессирующей пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом и полиорганной недостаточностью страдают от чрезмерно выраженного воспалительного процесса и синдрома цитокинового шторма. В конечном итоге цитокиновый шторм при COVID-19 способствует вторичному гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу, гипервоспалительному процессу, полиорганной недостаточности и высокой летальности, что согласуется с нашими данными: в группе умерших от COVID-19 количество нейтрофилов было выше, чем у выживших [18].

У пациентов со стойким системным воспалительным ответом исходы были более неблагоприятными. Согласно данным итальянского многоцентрового ретроспективного исследования, в которое

была включена когорта из 421 госпитализированных пациентов, повышенные значения СРБ связаны с более высоким риском смерти или перевода в отделение интенсивной терапии [19].

В другом исследовании также установлено, что уровни СРБ в сыворотке при поступлении независимо связаны с неблагоприятными исходами при COVID-19. Показано, что при заболеваниях легких, характеризующихся признаками воспаления, наблюдается типичное повышение уровня СРБ в сыворотке в ответ на воспалительные цитокины [20]. Действительно, для людей, пораженных SARS-CoV-2, характерно нарушение регуляции продукции цитокинов, таких как интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α и хемокины, что может приводить к острому респираторному дистресс-синдрому, полиорганной недостаточности и избытку воспалительных клеток в легких с развитием отека и альвеолярного повреждения [21].

Таким образом, выявленные закономерности диктуют необходимость мониторирования данных параметров, так как пациенты с COVID-19 представляют собой группу высокого риска развития летальных исходов.

Заключение

Полученные результаты позволили определить наиболее значимые лабораторные показатели при поступлении больных в стационар, позволяющие оценивать прогноз при COVID-19. К данным показателям относятся высокочувствительный тропонин, D-димер, прокальцитонин, возраст, СРБ, ферритин, нейтрофилы и тромбоциты. Мониторирование этих параметров в период госпитализации позволит клиницистам заблаговременно определять пациентов с высоким риском развития летального исхода, требующих повышенного внимания и проведения более активных диагностических и лечебных мероприятий.

Конфликт интересов

А.В. Сваровская заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.А. Астанин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Д. Вендэ заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Сваровская Алла Владимировна, доктор медицинских наук старший научный сотрудник отдела патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7834-2359

Астанин Павел Андреевич, аспирант кафедры медицинской кибернетики и информатики, сотрудник (аналитик данных) института цифровой трансформации медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; младший научный сотрудник лаборатории комплексных проблем оценки риска для здоровья населения и работающих федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1854-8686

Вендэ Артём Дмитриевич, студент 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8661-4799

Author Information Form

Svarovskaya Alla V., PhD, Senior Researcher, Department of Myocardial Pathology, 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** 0000-0001-7834-2359

Astanin Pavel A., Post-graduate student of the Department of Medical Cybernetics and Computer Science, Employee (data Analyst) of the Institute of Digital Transformation of Medicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Junior Researcher at the Laboratory of Complex Problems of Risk Assessment for Public and Working Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Izmerov Research Institute of Occupational Health”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1854-8686

Vende Artem D., 6th year student at the Faculty of Medicine of the Federal State Funded Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8661-4799

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prabhakaran D, Singh K, Kondal D, et al. Cardiovascular Risk Factors and Clinical Outcomes among Patients Hospitalized with COVID-19: Findings from the World Heart Federation COVID-19 Study. Global Heart. 2022;17(1):40. doi:10.5334/gh.1128.

2. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-Cov-2" (АКТИВ SARS-Cov-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.

3. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. Postgrad Med J. 2021;97(1147):312–20. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138577.

4. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(5):475–81. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-

5. Сваровская А.В., Шабельский А.О., Левшин А.В. Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2022;27(3):4711. doi:10.15829/1560-4071-2022-4711.

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

7. Бахчоян М.Р., Космачева Е.Д., Славинский А.А. Индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью некоронарогенной этиологии. Клиническая практика. 2017;(3):48-53. https://doi.org/10.17816/clinpract8348-53.

8. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, Ye L, Xiong J, Jiang Z, Liu Y, et al. Prognostic Value of C Reactive Protein in Patients with Coronavirus 2019. 2020;71(16):2174-2179. doi: 10.1093/cid/ciaa641.

9. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J. Thromb. Haemost. 2020;18:844–847. doi:10.1111/jth.14768

10. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020;323(20):2052–9. doi:10.1001/jama.2020.6775.

11. Тепляков А.Т., Болотская Л.А., Вдовина Т.В., и др. Клинические и иммуномодулирующие влияния полиоксидония для коррекции вторичного иммунодефицита у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2. Иммунология. 2008;29(1):44-51.

12. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. Lancet. 2020;395:1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

13. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020;584(7821):430–6. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.

14. Toraih EA, Elshazli RM, Hussein MH, et al. Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: A meta-regression and decision tree analysis. J Med Virol. 2020;92:2473-88. doi:10.1002/jmv.26166.

15. Shoar S, Hosseini F, Naderan M, et al. Meta-analysis of Cardiovascular Events and Related Biomarkers Comparing Survivors Versus Non-survivors in Patients With COVID-19. Am J Cardiol. 2020;135:50-61. doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.044.

16. Knight DS, Kotecha T, Razvi Y, et al. COVID-19: Myocardial Injury in Survivors. Circulation. 2020;142:1120-2. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049252.

17. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern. Med. 2020;180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.

18. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. HLH Across Speciality Collaboration. Lancet. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

19. Cosentino F, Moscatt V, Marino A, et al. Clinical characteristics and predictors of death among hospitalized patients infected with SARS-CoV-2 in Sicily, Italy: A retrospective observational study. Biomed Rep. 2022;16(5):34. doi:10.3892/br.2022.1517.

20. Luo X, Zhou W, Yan X, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients with Coronavirus 2019. Clin Infect Dis. 2020;71:2174-2179. doi:10.1093/cid/ciaa641.

21. Shah VK, Firmal P, Alam A, et al. Overview of immune response during SARS CoV 2 infection: Lessons from the past. Front Immunol. 2020;11:1949. doi:10.3389/fimmu.2020.01949.

REFERENCES

1. Prabhakaran D, Singh K, Kondal D, et al. Cardiovascular Risk Factors and Clinical Outcomes among Patients Hospitalized with COVID-19: Findings from the World Heart Federation COVID-19 Study. Global Heart. 2022;17(1):40. doi:10.5334/gh.1128.

2. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4470. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.

3. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. Postgrad Med J. 2021;97(1147):312–20. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138577.

4. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(5):475–81. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-

5. Svarovskaya AV, Shabelsky AO, Levshin AV. Charlson comorbidity index in predicting deaths in COVID-19 patients. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(3):4711. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2022-4711.

6. Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV, et al. New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020;9(2):17-28. (In Russ.) doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28.

7. Bakhchoyan MR, Kosmacheva ED, Slavinsky AA. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse in patients with heart failureof noncoronarogenic etiology. Klinicheskaya praktika. 2017;(3):48-53. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/clinpract8348-53.

8. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, Ye L, Xiong J, Jiang Z, Liu Y, et al. Prognostic Value of C Reactive Protein in Patients with Coronavirus 2019. 2020;71(16):2174-2179. doi: 10.1093/cid/ciaa641.

9. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J. Thromb. Haemost. 2020;18:844–847. doi:10.1111/jth.14768

10. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020;323(20):2052–9. doi:10.1001/jama.2020.6775.

11. Teplyakov AT, Bolotskaya LA, Vdovina TV, et al. Clinical and immunomodulatory effects of polyoxidonium for the correction of secondary immunodeficiency in patients with coronary heart disease associated with type 2 diabetes. Immunology. 2008;29(1):44–51. (In Russ.)

12. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. Lancet. 2020;395:1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

13. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020;584(7821):430–6. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.

14. Toraih EA, Elshazli RM, Hussein MH, et al. Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: A meta-regression and decision tree analysis. J Med Virol. 2020;92:2473-88. doi:10.1002/jmv.26166.

15. Shoar S, Hosseini F, Naderan M, et al. Meta-analysis of Cardiovascular Events and Related Biomarkers Comparing Survivors Versus Non-survivors in Patients With COVID-19. Am J Cardiol. 2020;135:50-61. doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.044.

16. Knight DS, Kotecha T, Razvi Y, et al. COVID-19: Myocardial Injury in Survivors. Circulation. 2020;142:1120-2. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049252.

17. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern. Med. 2020;180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.

18. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. HLH Across Speciality Collaboration. Lancet. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

19. Cosentino F, Moscatt V, Marino A, et al. Clinical characteristics and predictors of death among hospitalized patients infected with SARS-CoV-2 in Sicily, Italy: A retrospective observational study. Biomed Rep. 2022;16(5):34. doi:10.3892/br.2022.1517.

20. Luo X, Zhou W, Yan X, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients with Coronavirus 2019. Clin Infect Dis. 2020;71:2174-2179. doi:10.1093/cid/ciaa641.

21. Shah VK, Firmal P, Alam A, et al. Overview of immune response during SARS CoV 2 infection: Lessons from the past. Front Immunol. 2020;11:1949. doi:10.3389/fimmu.2020.01949.

Для цитирования: *Сваровская А.В., Астанин П.А., Вендэ А.Д. Оценка прогностической значимости лабораторных параметров как факторов риска летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 168-177. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-168-177*

To cite: *Svarovskaya A.V., Astanin P.A., Vende A.D. Assessment of the prognostic significance of laboratory parameters as factors of lethal outcome in patients with a new coronavirus infection. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 168-177. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-168-177*

УДК 611.12
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-178-185

ONLINE

РОБОТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИРУРГИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ

Р.Н. Комаров, М.И. Ткачёв, А.О. Шумахова, А.О. Устина, А.Р. Байчорова, А.С. Искакова, Г.А. Варламов, И.Д. Гайлаев, А.А. Азарян, Е.Б. Панеш

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

Основные положения

• В статье изложен собственный опыт авторов, а также обобщены мировые результаты выполнения коронарного шунтирования с использованием роботических технологий. В российской медицинской литературе публикаций, посвященных данной теме, крайне мало, при этом робот-ассистированное коронарное шунтирование представляет собой передовое направление миниинвазивной кардиохирургии. Изучение мирового опыта и освещение случаев применения данной технологии в российской практике способствует принятию оптимальных решений в каждом индивидуальном случае и более широкому развитию роботической хирургии сердца и сосудов в ведущих медицинских учреждениях страны.

Актуальность	Аортокоронарное шунтирование – наиболее часто выполняемая процедура в сердечно-сосудистой хирургии, демонстрирующая активное развитие минимально инвазивных подходов. Миниинвазивное вмешательство, в том числе робот-ассистированное коронарное шунтирование, позволяет снизить интенсивность болевых ощущений после операции, значительно уменьшить частоту послеоперационных раневых инфекций и время нахождения в стационаре. Однако широкое применение робот-ассистированных технологий в клинической практике ограничено и требует дальнейшего изучения.
Цель	Изучить возможности роботических технологий в коронарной хирургии в условиях профильного стационара.
Материалы и методы	В Университетской клинической больнице № 1 Сеченовского Университета в период с мая по июль 2024 г. были выполнены три операции коронарного шунтирования с применением роботических технологий (забор левой внутренней грудной артерии осуществлен с помощью роботизированной системы da Vinci Si). Установлено, что все графты обладали удовлетворительным кровотоком и имели достаточную длину, при последующем опросе пациенты предъявляли меньше жалоб на боли в грудной клетке, а время операции удлинялось незначительно.
Результаты	Во всех случаях не потребовалась конверсия в срединную стернотомию, а также не отмечены повторные торако- или стернотомии из-за кровотечения. В раннем послеоперационном периоде не зафиксировано нарушений ритма, выпота в плевральную полость, инфекционных осложнений раны или других сердечно-сосудистых событий. Послеоперационное восстановление проходило без особенностей. Среднее время забора левой внутренней грудной артерии составило 111 ± 11,1 мин, продолжительность операции – 282 ± 7 мин. Средний объем кровопотери – 167 ± 76 мл. Пациенты находились в отделении реанимации и интенсивной терапии один день, а общее пребывание в стационаре не превышало 8 дней.
Заключение	Описанное вмешательство является промежуточным этапом в выполнении полностью роботического шунтирования. Для оценки перспективности данной методики необходимы дальнейшие исследования.
Ключевые слова	Коронарное шунтирование • Робот-ассистированное вмешательство • Роботическое миниинвазивное шунтирование • da Vinci

Поступила в редакцию: *01.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *19.11.2024;* ***принята к печати:*** *12.12.2024*

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

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

APPLICATION OF ROBOTIC TECHNOLOGIES IN CORONARY SURGERY: EXPERIENCE OF ONE CENTRE

R.N. Komarov, M.I. Tkachev, A.O. Shumakhova, A.O. Ustina, A.R. Baichorova, A.S. Iskakova, G.A. Varlamov, I.D. Gailaev, A.A. Azarian, E.B. Panesh

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

Highlights

• This article presents our own experience and summarizes the global experience of performing coronary artery bypass surgery using robotic technologies. There are very few articles on this topic, there are no domestic articles at all (as well as no domestic experience), however, this area is the peak of minimally invasive surgery and is quite an advanced and developing area. Studying international experience and highlighting domestic experience will allow us to come to the right decision in each individual case and to develop robotic surgery everywhere in the leading centers of our country.

Background	Coronary artery bypass (CAB) is the most commonly performed surgical procedure in cardiovascular surgery with a constantly evolving minimally invasive approach. Minimally invasive cardiac surgery, including robot-assisted coronary artery bypass surgery, can reduce the intensity of postoperative pain, significantly reduce the incidence of postoperative wound infections and hospital stay. However, the widespread use of robot-assisted interventions in clinical practice is difficult due to a number of drawbacks and requires further study.
Aim	To study the possibilities of robotic technologies in coronary surgery in the conditions of the profile hospital.
Methods	In our clinic (University Clinical Hospital № 1 of Sechenov University) 3 MICSCAB operations were performed in the period from May to July 2024, but the left internal thoracic artery was harvested by robotic instruments using Da Vinci Si system. On analysis, we found that all grafts had satisfactory blood flow and were of sufficient length, patients had fewer complaints of chest pain on follow-up interview, and the operation time lengthened marginally.
Results	In all cases, conversion to median sternotomy and repeat thoracotomy or sternotomy due to bleeding was not required. In the early postoperative period, no arrhythmias, pleural effusion, wound infections, or other cardiovascular complications were observed. Postoperative recovery was uneventful. The mean LIMA harvesting time was 111 ± 11.1 minutes, and the total operation duration was 282 ± 7 minutes. The average blood loss was 167 ± 76 mL. Patients remained in the intensive care unit (ICU) for 1 day, with a total hospital stay averaging 8 days.
Conclusion	This intervention is an intermediate step in performing a full robotic bypass, but further studies are needed to analyze the promise and necessity of this technique.
Keywords	Coronary artery bypass grafting • Robot-assisted • Robotic, mini-invasive bypass surgery

Received: *01.10.2024;* ***received in revised form:*** *19.11.2024;* ***accepted:*** *12.12.2024*

Список сокращений

ВГА – внутренняя грудная артерия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия
ПНА – передняя нисходящая артерия

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются ведущей причиной смертности во всем мире и представляют наибольшую угрозу для здоровья населения. Традиционное коронарное шунтирование через полную продольную стернотомию зарекомендовало себя как эффективный метод хирургического лечения больных ИБС. Ключевым кондуитом при реваскуляризации бассейна передней нисходящей

артерии (ПНА) служит внутренняя грудная артерия (ВГА) [1]. Несмотря на эффективность, такая операция сопряжена с высоким риском послеоперационных осложнений, обусловленных травматизацией мягких тканей и костного скелета, что повышает длительность периода реабилитации.

Стремление к минимизации травмы и быстрое развитие технологий в области хирургии способствовали смещению акцента с традиционных методов лечения ИБС на минимально инвазивные вмешательства.

В 1964 г. советский хирург В.И. Колесов впервые выполнил маммарно-коронарный анастомоз с огибающей артерией через левую торакотомию. Вмешательство оказалось успешным: пациент 45 лет, ежедневно принимавший по 20 таблеток нитроглицерина, избавился от боли и необходимости медикаментозной терапии [1].

В 1994 г. F. Benetti и коллеги провели операцию 44 пациентам с использованием новой техники MIDCAB (Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass), выполнив анастомоз между ВГА и ПНА через левую миниторакотомию на работающем сердце. В послеоперационном периоде не осложнений таких осложнений, как инсульт, почечная недостаточность и нарушения ритма сердца [2].

В 1999 г. D. Loulmet с коллегами выполнили робот-ассистированное коронарное шунтирование четырем пациентам. Объем кровопотери составил 345–395 мл, длительность пребывания в стационаре – 6–7 дней. Ранняя послеоперационная ангиография продемонстрировала проходимость трансплантатов [3].

Так началась эра миниинвазивного шунтирования: MIDCAB, роботизированного MIDCAB и TECAB (Totally Endoscopic Coronary Artery Bypass). MIDCAB – менее инвазивный вариант аортокоронарного шунтирования, при котором хирургический доступ осуществляется посредством левой передней миниторакотомии. При роботизированном MIDCAB забор ВГА выполняется с помощью роботизированной платформы, затем накладывается прямой анастомоз через небольшой торакотомный разрез. Наконец, TECAB – полностью эндоскопическая процедура, при которой роботизированная платформа используется как для забора ВГА, так и для коронарного анастомоза [4]. Данные миниинвазивные методы снижают объем кровопотери во время операции и не нарушают целостность каркаса грудной клетки, что тем самым исключает ряд послеоперационных осложнений.

Роботизированные вмешательства обладают клиническими преимуществами, но технически более сложные, поскольку выполняются в условиях узкого операционного поля и требуют много времени для освоения. Кривая обучения достигает необходимого уровня после выполнения более 50 операций [5].

В статье описан опыт специалистов Сеченовского Университета в проведении коронарного шунтирования с применением хирургической системы da Vinci Si. Ранее в нашей стране уже выполнялись подобные вмешательства [6, 7]. Так в ноябре 2010 г. в Национальном медико-хирургическом центре имени Н.И. Пирогова совместно с бельгийскими кардиохирургами проведена первая в России операция аортокоронарного шунтирования с использованием роботизированной системы da Vinci. Однако отечественный опыт в этой области остается весьма ограниченным.

Материалы и методы

В университетской клинической больнице № 1 Сеченовского Университета в период с мая по июль 2024 г. выполнены три операции коронарного шунтирования, однако забор левой внутренней грудной артерии был осуществлен с применением роботической системы da Vinci Si Si (Intuitive Surgical Inc., США) (*таблица*).

Все пациенты поступили для плановой реваскуляризации миокарда и имели на момент поступления диагноз «ИБС, стенокардия III функционального класса». Общее состояние больных удовлетворительное. По данным коронароангиографии при сбалансированном типе коронарного кровотока выявлено гемодинамически значимое поражение ПНА (у третьего пациента помимо ПНА определено гемодинамически значимое поражение ветви тупого края). Тяжесть коронарного поражения оценена по шкале SINTAX Score. Неблагоприятный

Характеристика прооперированных пациентов
Characteristics of operated patients

Пациент, № / Patient, No.	Возраст, лет / Age, years	Пол / Sex	ИМТ / BMI	КДО, мл / End Diastolic Volume, ml	Кол-во шунтов / Number of grafts	Время забора ЛВГА, мин / Time of LIMA harvesting, min	Время операции, мин / Operation time, min.	Кровопотеря, мл / Blood loss, ml	Время в ОРИТ и стационаре, дней / Time in ICU and in hospital, days
1	45	Муж / Men	26,8	89	1	124	290	250	1/7
2	65	Муж / Men	22,5	102	1	107	275	100	1/8
3	54	Муж / Men	25,4	81	2 (+ ВТК / OMB)	103	280	150	1/8

Примечание: *ВТК – ветвь тупого края; ИМТ – индекс массы тела; КДО – конечный диастолический объем; ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.*
Note: *BMI – body mass index; ICU – Intensive Care Unit; LIMA – left internal mammary artery; OMB – obtuse marginal branch.*

исход КШ, помимо шкалы SYNTAX Score, оценен по шкале EuroSCORE II и составил 0,6–1%, что относится к низкому риску. Сократительная способность миокарда левого желудочка у всех пациентов соответствовала нормальным значениям. Почечная функция также была в норме.

Результаты

Для реваскуляризации ПНА использовали левую внутреннюю грудную артерию (ЛВГА), выделение которой осуществлено с применением роботических технологий (для шунтирования остальных бассейнов мы предпочитаем использовать большую подкожную вену с голени). Все операции выполнены на работающем сердце (без искусственного кровообращения). При анализе исследуемых пациентов не определено конверсий в срединную стернотомию, повторной торако- и стернотомии в связи с кровотечением. В раннем послеоперационном периоде не наблюдалось нарушений ритма, выпотов в плевральную полость, инфекции раны и сердечно-сосудистых осложнений. Послеоперационный период протекал без особенностей. Среднее время забора ЛВГА составило 111 ± 11,1 мин, общая продолжительность операции – около 282 ± 7 мин. Средний объем кровопотери во время вмешательства составил 167 ± 76 мл. Послеоперационный период включал один день в отделении реанимации и интенсивной терапии, а общее пребывание пациентов в стационаре составило в среднем 8 дней.

Хирургическая техника и особенности вмешательства

Позиционирование пациента. Пациент располагается в положении лежа, левый бок слегка наклонен вверх (под левую половину тела подкладывается валик) для удобства манипулирования роботизированными манипуляторами и оптимальной экспозиции (рис. 1, *A*). Пациента интубируют с помощью двухпросветной трубки, чтобы обеспечить вентиляцию одного легкого. Необходимо наложить электроды для дефибриллятора.

Размещение портов и позиционирование роботизированной руки. Определяется левое 2-е межреберное пространство, делаются сантиметровый разрез, затем два небольших разреза в 3, 4 и 6-м межреберных пространствах под прямым наблюдением (рис. 1, *B*). Затем роботизированные манипуляторы da Vinci Si присоединяются к портам (рис. 1, *C*). Важно отрегулировать роботизированные манипуляторы и порты, чтобы обеспечить оптимальный обзор ЛВГА, прежде чем возобновить работу за консолью.

Робот-ассистированный забор ЛВГА. Камера, каутеризатор и порты захвата настраиваются для визуализации ЛВГА (рис. 2, *A*) вплоть до подключичной артерии. ЛВГА проходит параллельно грудине в 1–2 см от ее края под внутригрудной фасцией и поперечной мышцей груди, располагаясь на задней поверхности хрящевой части ребер и внутренних межреберных мышцах. Забор ЛВГА начинается с проксимальной части (рис. 2, *B*) и продолжается до дистальной бифуркации (рис. 2, *C*). Далее, отводя книзу переднюю часть среза тканей вместе с внутренними грудными сосудами, осторожно отделяют артерию от ребер, начиная с уровня V–VI ребра, причем в межреберьях коагулируют межреберные и стернальные коллатерали ближе к ЛВГА. ЛВГА забирается скелетированным способом, при котором выделяется без сопутствующих вен, а грудная фасция иссекается. Затем забор материала продлевается более проксимально до уровня подключичной артерии. Использование робота для забора ЛВГА позволяет отлично визуализировать,

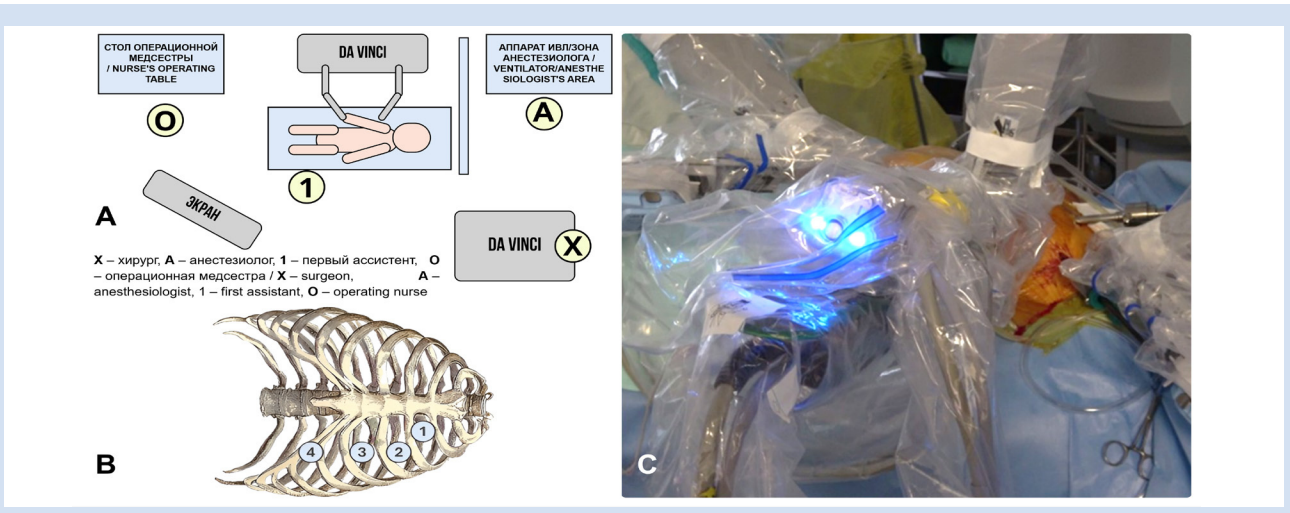


Рисунок 1. Позиционирование пациента в операционной и установка операционных портов: позиционирование пациента и стойки da Vinci Si с размещением каждого члена операционной бригады (*A*); точки постановки портов в межреберьях (2, 3, 4, 6-е межреберья) (*B*); присоединенные манипуляторы робота da Vinci Si (*C*)

Figure 1. Positioning the patient in the operating room and setting up the operating ports. *A*. Positioning of the patient and the Da Vinci Xi stand with each member of the operating team positioned. *B*. Port placement points in the intercostal spaces (2, 3, 4, 6 intercostal spaces). *C*. Attached arms of the Da Vinci Xi robot

особенно проксимальную часть артерии. Перед отсечением выполняется общая ревизия выделенной артерии (рис. 2, *D*).

После выделения ЛВГА выполнялась левосторонняя торакотомия. Накладывались клипсы на дистальную часть артерии, ЛВГА отсекалась. Формирование анастомоза ЛВГА с ПНА выполнялось стандартно по типу «конец-в-бок» непрерывным обвивным швом нитью Prolene 8-0.

Обсуждение

Преимуществами робот-ассистированного коронарного шунтирования являются небольшая хирургическая рана, меньший объем кровопотери и быстрое восстановление после операции. Кривая обучения показывает, как хирурги преодолевают технические сложности и совершенствуют навыки выполнения данного вмешательства.

В 2000 г. V. Falk и соавт. сообщили о проведении робот-ассистированного маммаро-коронарного шунтирования с использованием системы da Vinci. Эндоскопический забор ВГА и аутоартериальные анастомозы могут быть безопасно выполнены с помощью системы da Vinci, однако необходимо преодолеть кривую обучения, которая отражается на длительности операции и коэффициенте конверсии [8].

S. Srivastava и соавт. выполнили робот-ассистированное аортокоронарное шунтирование 150 пациентам. Роботизированная система da Vinci доказала безопасность в заборе ВГА: данный метод снижал интенсивность послеоперационной боли и обеспечивал более быстрое восстановление. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 3,6 ± 2,9 дня [9].

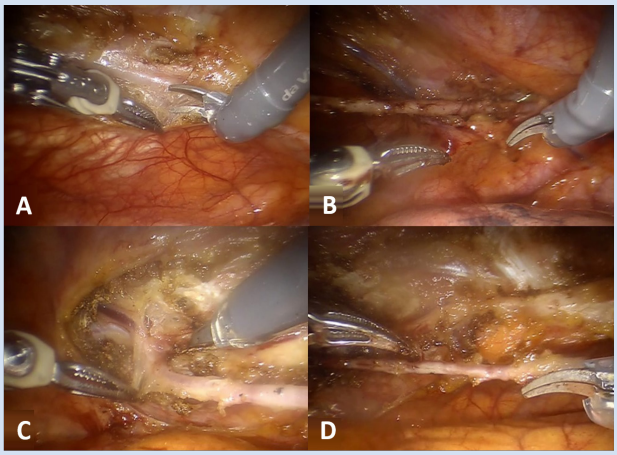


Рисунок 2. Этапы выделения левой внутренней грудной артерии при использовании роботических технологий: начало выделения ЛВГА (*A*); проксимальный участок ЛВГА (место отхождения от левой подключичной артерии) (*B*); дистальный сегмент ЛВГА (место бифуркации) (*C*); ревизия ЛВГА на наличие кровотечений и дефектов (*D*)

Figure 2. Stages of left internal thoracic artery isolation using robotic technology. *A*. Beginning of LIMA harvesting. *B*. Proximal segment of the LIMA (the place where it branches from the left subclavian artery). *C*. Distal segment of the LIMA (bifurcation site). *D*. Revision of the LIMA for bleeding and defects

В 2022 г. J. Gofus и соавт. провели сравнительный анализ 603 случаев MIDCAB и 132 случаев робот-ассистированного MIDCAB. У пациентов после MIDCAB с применением роботизированной системы были ниже кровопотеря через 24 ч после операции (300 мл по сравнению с 450 мл в группе MIDCAB, p = 0,002) и длительность пребывания в стационаре (6 дней по сравнению с 8 днями соответственно, p < 0,001) [5].

В 2023 г. C.Y. Lo и соавт. исследовали долгосрочные результаты многососудистого робот-ассистированного коронарного шунтирования. Проанализированы данные 562 пациентов, оперированных с декабря 2005 г. по июнь 2015 г. Пяти- и десятилетняя выживаемость составила 82,7 и 62,5% соответственно. Пятилетняя проходимость коронарных анастомозов составила 85,1–100% [10].

Полученные нами результаты и данные вышеперечисленных исследований свидетельствуют о значительных возможностях робот-ассистированного аортокоронарного шунтирования и его перспективах в клинической практике. Несмотря на преимущества, минимально инвазивные вмешательства с применением роботизированных систем имеют значительные ограничения, среди которых высокая стоимость оборудования, длительная подготовка медицинского персонала и техническая сложность выполнения, обусловленная ограничением операционного поля.

H.H. Balkhy и соавт. рекомендуют следующую последовательность обучения данному вмешательству [11]:

1) выполнение аортокоронарного шунтирования на работающем сердце;

2) идеальное владение навыком скелетирования ЛВГА;

3) выполнение аортокоронарного шунтирования на работающем сердце с параллельным ИК, подключенным периферически;

4) роботический забор ЛВГА после стернотомного доступа;

5) обучение на кадаверном материале;

6) выполнение робот-ассистированного MIDCAB;

7) односсудистое полностью роботическое шунтирование;

8) многососудистое полностью роботическое шунтирование.

Заключение

Робот-ассистированное коронарное шунтирование представляет собой эффективный способ лечения ИБС. Однако его повсеместное использование ограничивается повышенными затратами, сложной кривой обучения, отсутствием надлежащей тактильной обратной связи, а также необхо-

димостью проведения дальнейших клинических исследований.

Конфликт интересов

Р.Н. Комаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.И. Ткачёв заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.О. Шумахова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.О. Устина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Р. Байчорова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Искакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.А. Варламов заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Д. Гайлаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Азарян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Б. Панеш заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

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

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

Шумахова Ариана Османовна, студентка 6-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-4043-9116

Устина Аделина Олеговна, студентка 6-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-5943-3496

Байчорова Амина Расуловна, студентка 6-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-1247-3153

*Искакова Асият Султановна, с*тудентка 6-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-8667-2002

Варламов Георгий Аркадьевич, студент 4-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской

Author Information Form

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

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

Shumakhova Ariana O., 6th-year student at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-4043-9116

Ustina Adelina O., 6th-year student at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-5943-3496

Baichorova Amina R., 6th-year student at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-1247-3153

Iskakova Asiyat S., 6th-year student at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-8667-2002

Varlamov Georgy A., 4th-year student at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-9076-0960

Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-9076-0960

Гайлаев Ильяс Данилбекович, студент 4-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-2168-6547

Азарян Анна Араиковна, студентка 6-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-1915-9859

Панеш Елена Батырбиевна, студентка 5-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-4132-2113

Gailaev Ilyas D., 4th-year student at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-2168-6547

Azarian Anna A., 6th-year student at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-1915-9859

Panesh Elena B., 5th-year student at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-4132-2113

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПЕБ – 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Колесов В.И., Поташов Л.В. Хирургия венечных артерий. Экспериментальная хирургия и анестезиология. 1965;3-8

2. Benetti F, Mariani MA, Sani G, et al. Video-assisted minimally invasive coronary operations without cardiopulmonary bypass: A multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996;112(6):1478-1484. doi:10.1016/S0022-5223(96)70006-5

3. Loulmet D, Carpentier A, d'Attellis N, et al. Endoscopic coronary artery bypass grafting with the aid of robotic assisted instruments. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;118(1):4-10. doi:10.1016/S0022-5223(99)70133-9

4. Guran E, Amabile A, Torregrossa G. Robotic Coronary Artery Bypass Grafting: History, Current Technique, and Future Perspectives. In: Küçük S, ed. Latest Developments in Medical Robotics Systems. IntechOpen; 2021. doi:10.5772/intechopen.99399

5. Gofus J, Cerny S, Shahin Y, et al. Robot-assisted vs. conventional MIDCAB: A propensity-matched analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:943076. doi:10.3389/fcvm.2022.943076

6. Впервые в РФ аортокоронарное шунтирование проведено при помощи роботов (17.11.2010). РИА новости. https://ria.ru/20101117/297727924.html

7. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Федотов П.А. Робот-ассистированная реваскуляризация миокарда у пациента с ИБС. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2011, т. 6, № 2, 138–140

8. Falk V, Diegeler A, Walther T, et al. Total endoscopic computer enhanced coronary artery bypass grafting. Eur J Cardiothorac Surg. 2000;17(1):38-45. doi:10.1016/S1010-7940(99)00356-5

9. Srivastava S, Gadasalli S, Agusala M, et al. Use of Bilateral Internal Thoracic Arteries in CABG Through Lateral Thoracotomy With Robotic Assistance in 150 Patients. Ann Thorac Surg. 2006;81(3):800-806. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.08.044

10. Lo CY, Yu CL, Chang Y, Wei HJ. Long-term results of robotic-assisted coronary artery bypass grafting with composite arterial grafts for multiple coronary anastomoses: 10-year experience. J Robot Surg. Published online March 22, 2022. doi:10.1007/s11701-022-01391-z

11. Balkhy HH, Nisivaco S, Kitahara H, McCrorey M, Patel B. Robotic Multivessel Endoscopic Coronary Bypass: Impact of a Beating-Heart Approach With Connectors. Ann Thorac Surg. 2019;108(1):67-73. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.12.044

REFERENCES

1. Kolesov VI, Potashov LV. [Surgery of coronary arteries]. Eksp Khir Anesteziol. 1965;10(2):3-8.

2. Benetti F, Mariani MA, Sani G, et al. Video-assisted minimally invasive coronary operations without cardiopulmonary bypass: A multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996;112(6):1478-1484. doi:10.1016/S0022-5223(96)70006-5

3. Loulmet D, Carpentier A, d'Attellis N, et al. Endoscopic coronary artery bypass grafting with the aid of robotic assisted instruments. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;118(1):4-10. doi:10.1016/S0022-5223(99)70133-9

4. Guran E, Amabile A, Torregrossa G. Robotic Coronary Artery Bypass Grafting: History, Current Technique, and Future Perspectives. In: Küçük S, ed. Latest Developments in Medical Robotics Systems. IntechOpen; 2021. doi:10.5772/intechopen.99399

5. Gofus J, Cerny S, Shahin Y, et al. Robot-assisted vs. conventional MIDCAB: A propensity-matched analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:943076. doi:10.3389/fcvm.2022.943076

6. Operation using robot-assisted technology performed at Pirogov Center. (2010, November 17). RIA Novosti. Retrieved from https://ria.ru/20101117/297727924.html (In Russ).

7. Shevchenko, Yu. L., Borshchev, G. G., & Fedotov, P. A. (2011). Robot-assisted myocardial revascularization in patient with coronary heart disease. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N. I. Pirogova, 6(2), 138–140. (In Russ).

8. Falk V, Diegeler A, Walther T, et al. Total endoscopic computer enhanced coronary artery bypass grafting. Eur J Cardiothorac Surg. 2000;17(1):38-45. doi:10.1016/S1010-7940(99)00356-5

9. Srivastava S, Gadasalli S, Agusala M, et al. Use of Bilateral Internal Thoracic Arteries in CABG Through Lateral Thoracotomy With Robotic Assistance in 150 Patients. Ann Thorac Surg. 2006;81(3):800-806. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.08.044

10. Lo CY, Yu CL, Chang Y, Wei HJ. Long-term results of robotic-assisted coronary artery bypass grafting with composite arterial grafts for multiple coronary anastomoses: 10-year experience. J Robot Surg. Published online March 22, 2022. doi:10.1007/s11701-022-01391-z

11. Balkhy HH, Nisivaco S, Kitahara H, McCrorey M, Patel B. Robotic Multivessel Endoscopic Coronary Bypass: Impact of a Beating-Heart Approach With Connectors. Ann Thorac Surg. 2019;108(1):67-73. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.12.044

Для цитирования: *Комаров Р.Н., Ткачёв М.И., Шумахова А.О., Устина А.О., Байчорова А.Р., Искакова А.С., Варламов Г.А., Гайлаев И.Д. Роботические технологии в хирургии коронарных артерий: первый опыт. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 178-185. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-178-185*

To cite: *Komarov R.N., Tkachev M.I., Shumakhova A.O., Ustina A.O., Baichorova A.R., Iskakova A.S., Varlamov G.A., Gailaev I.D. Application of robotic technologies in coronary surgery: experience of one centre. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 178-185. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-178-185*

УДК 616-092.6
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-186-199

ONLINE

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ПАРАМЕТРЫ ЛИПИДНОГО И МИНЕРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ, ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Д.К. Шишкова, Д.Ю. Седых, О.Н. Хрячкова, О.В. Груздева, А.Г. Кутихин, В.В. Кашталап

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

• Комбинированная липидснижающая терапия снижает молярную концентрацию общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов и повышает молярную концентрацию липопротеинов высокой плотности у пациентов с острым коронарным синдромом.

• Комбинированная липидснижающая терапия не оказывает влияния на концентрацию кальципротеиновых частиц в сыворотке крови и склонность сыворотки крови к их формированию при индуцированном минеральном стрессе.

• Концентрация кальципротеиновых частиц в сыворотке крови положительно коррелирует с молярной концентрацией триглицеридов и отрицательно – с молярной концентрацией липопротеинов высокой плотности.

Цель	Изучить влияние комбинированной липидснижающей терапии (КЛТ) на параметры липидного и минерального гомеостаза у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне дислипидемии.
Материалы и методы	В исследование были включены пациенты с ОКС (n = 10) и стабильной ИБС (n = 5), имевшие при первичном обследовании уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) > 3,5 ммоль/л. Пациенты находились под наблюдением в течение 4 мес. с ежемесячным контролем липидного профиля. КЛТ включала пероральный прием ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы аторвастатина (40–80 мг/сут) или розувастатина (20–40 мг/сут), ингибитора абсорбции холестерина эзетимиба (10 мг/сут) и подкожные инъекции ингибитора PCSK9 алирокумаба (300 мг/мл один раз в месяц). До начала КЛТ и после ее завершения оценены концентрация кальципротеиновых частиц (КПЧ) в сыворотке крови и склонность сыворотки крови к их формированию в условиях минерального стресса.
Результаты	Пациенты с ОКС и стабильной ИБС были сопоставимы по молярной концентрации общего холестерина (ОХ), ХС-ЛПНП и триглицеридов (ТГ) до и после КЛТ. Молярная концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) у пациентов с ОКС была ниже, чем у пациентов со стабильной ИБС ($p = 0,018$ и $p = 0,037$ до и после КЛТ соответственно). В группе пациентов с ОКС зафиксировано снижение молярной концентрации ОХ, ХС-ЛПНП и ТГ ($p = 0,002$, $p = 0,002$ и $p = 0,019$ соответственно), а также повышение молярной концентрации ХС-ЛПВП ($p = 0,018$) после лечения. До начала лечения концентрация КПЧ у пациентов с ОКС была выше, чем у больных стабильной ИБС ($p = 0,04$). Показатели склонности сыворотки крови к формированию КПЧ при минеральном стрессе в обеих группах существенно не различались.
Заключение	Четырехмесячная КЛТ у пациентов с ОКС и стабильной ИБС продемонстрировала безопасность и эффективность в снижении ОХ, ХС-ЛПНП и ТГ. Значимого влияния КЛТ на концентрацию КПЧ и минеральную емкость сыворотки крови не отмечено. Для достижения целевых значений липидограммы требуется продолжение КЛТ с акцентом на применение эзетимиба и повышение приверженности пациентов к КЛТ с учетом необходимости применения нескольких препаратов.

Для корреспонденции: *Дарья Кирилловна Шишкова, shishkovadk@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Daria K. Shishkova, shishkovadk@gmail.com; 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Ключевые слова Дислипидемия • Острый коронарный синдром • Стабильная ишемическая болезнь сердца • Комбинированная липидснижающая терапия • Эзетимиб • Ингибиторы PCSK9 • Минеральный гомеостаз • Кальципротеиновые частицы

Поступила в редакцию: *03.03.2025;* ***поступила после доработки:*** *21.04.2025;* ***принята к печати:*** *05.05.2025*

THE IMPACT OF COMBINATION LIPID-LOWERING THERAPY ON PARAMETERS OF LIPID AND MINERAL PROFILE IN PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA, ACUTE CORONARY SYNDROME AND CHRONIC CORONARY SYNDROME

D.K. Shishkova, D.Yu. Sedykh, O.N. Hryachkova, O.V. Gruzdeva, A.G. Kutikhin, V.V. Kashtalap

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

Highlights

• Combination lipid-lowering therapy reduces total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides and increases high-density lipoprotein cholesterol in patients with acute coronary syndrome.

• Combination lipid-lowering therapy does not affect serum level of calciprotein particles or serum calcification propensity.

• Serum level of calciprotein particles shows a positive correlation with triglycerides and a negative correlation with high-density lipoprotein cholesterol.

Aim To evaluate the impact of combination lipid-lowering therapy (CLT) on parameters of lipid and mineral profile in patients with dyslipidemia and acute coronary syndrome (ACS) or chronic coronary syndrome (CCS).

Methods We consecutively enrolled patients with ACS (n = 10) and CCS (n = 5) with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) > 3,5 mmol/L. The follow-up was 4 months with monthly lipid profile checkpoints. CLT included HMG-CoA reductase inhibitors (atorvastatin 40–80 mg/day or rosuvastatin 20–40 mg/day), cholesterol absorption inhibitor ezetimibe (10 mg/day), and PCSK9 inhibitor alirocumab (300 mg/mL subcutaneously, once per month). Before and after the CLT, we have also evaluated the serum level of calciprotein particles (CPPs) and serum calcification propensity.

Results Patients with ACS and CCS had similar total cholesterol (TC), LDL-C, and triglycerides (TG) before and after the CLT. The level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in patients with ACS was lower than in CCS (p = 0.018 and p = 0.037 before and after the CLT, respectively). CLT reduced TH, LDL-C, and TG (p = 0.002, p = 0.002, and p = 0.019, respectively) and increased HDL-C (p = 0.018) in patients with ACS. Serum level of calciprotein particles (CPPs) in patients with ACS was higher in comparison with CCS before the treatment (p = 0.04). Serum calcification propensity did not differ between the patients with ACS or CCS.

Conclusion CLT demonstrated safety and efficacy in patients with ACS and CCS, reducing the levels of TH, LDL-C, and TG, while not affecting serum CPP level and serum calcification propensity. Achievement of target TH and LDL-C values requires the extension of CLT, broader use of ezetimibe, and increased compliance to CLT which demands the intake of multiple drugs.

Keywords Dyslipidemia • Acute coronary syndrome • Chronic coronary syndrome • Combination lipid-lowering therapy • Ezetimibe • PCSK9 inhibitors • Mineral homeostasis • Calciprotein particles

Received: *03.03.2025;* ***received in revised form:*** *21.04.2025;* ***accepted:*** *05.05.2025*

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца
КЛТ – комбинированная липидснижающая терапия
КПЧ – кальципротеиновые частицы
ОКС – острый коронарный синдром
ОХ – общий холестерин
ТГ – триглицериды
ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Введение

Нарушения липидного обмена (дислипидемия) являются одним из ключевых факторов сердечно-сосудистого риска [1]. Гиперхолестеринемия, в частности повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), вносит существенный вклад в развитие ишемической болезни сердца (ИБС) и повышение вероятности острых сердечно-сосудистых событий [2]. Особенно агрессивное течение атеросклероза наблюдается у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [3], а также у лиц с семейной гиперхолестеринемией [4]. Эти больные относятся к группам высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, что требует раннего и интенсивного подхода к коррекции липидного обмена [5]. В настоящее время для снижения уровня ХС-ЛПНП применяются три основные группы гиполипидемических препаратов. Препаратами первой линии остаются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины), например аторвастатин и розувастатин, обладающие наибольшей доказанной эффективностью [2, 6]. В случаях непереносимости статинов или недостижения целевого уровня ХС-ЛПНП при использовании максимально переносимых доз в схему терапии добавляют ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике – эзетимиб, который рассматривается как средство второй линии [2, 6]. При необходимости дополнительного снижения ХС-ЛПНП целесообразно поэтапное усиление терапии с применением ингибиторов PCSK9 (алирокумаб, эволокумаб) [2, 6]. Эффективность комбинированной липидснижающей терапии (КЛТ) была подтверждена крупными клиническими исследованиями FOURIER (NCT01764633) [7] и ODYSSEY OUTCOMES (NCT01663402) [8], в которых продемонстрировано существенное снижение сердечно-сосудистого риска при сочетании вышеуказанных препаратов.

Несмотря на убедительные доказательства эффективности КЛТ в снижении риска инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти, влияние этого подхода на молекулярные маркеры сердечно-сосудистого риска остается менее изученным. В настоящее время активно обсуждаются новые механизмы развития атеросклероза, связанные с нарушениями минерального гомеостаза и патологическим воздействием кальципротеиновых частиц (КПЧ) на эндотелий [9, 10]. Физиологическая роль КПЧ заключается в агрегации избыточных ионов кальция и фосфора в крови и их выведении из кровотока для предотвращения развития внескелетной кальцификации [9, 10]. В то же время в процессе циркуляции в крови КПЧ могут интернализироваться артериальными и микрососудистыми эндотелиальными клетками, вызывая их провоспалительную активацию [11, 12], являющуюся важным фактором риска развития атеросклероза [13]. Снижение концентрации КПЧ [10] и повышение склонности сыворотки крови к их формированию [9, 14] ассоциировано с повышением риска развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта, однако их связь с показателями липидного обмена и динамика изменения при КЛТ остается неясной.

Цель данной работы заключалась в оценке влияния КЛТ (сочетания аторвастатина либо розувастатина с эзетимибом и алирокумабом) на показатели липидного обмена и минерального гомеостаза у пациентов с ОКС и стабильной ИБС. Для достижения данной цели проведены оценка показателей липидограммы, проточно-цитометрическое измерение концентрации КПЧ и спектрофотометрический анализ преципитации КПЧ в сыворотке крови в условиях минерального стресса до и после четырехмесячной КЛТ, а также корреляционный анализ вышеуказанных параметров.

Материалы и методы

В исследование были включены 15 пациентов: 10 пациентов с ОКС, поступивших в инфарктное отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» (4 пациента с нестабильной стенокардией и 6 пациентов с инфарктом миокарда), и 5 пациентов со стабильной ИБС, обследованных в клинико-диагностическом отделении федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) по поводу стабильной стенокардии напряжения I–III функционального класса. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical

Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотра 2013 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 10 от 23.12.2022).

Критерии включения пациентов в исследование: 1) госпитализация с ОКС или наличие стабильной ИБС, подтвержденные ранее; 2) возраст ≥ 18 лет; 3) концентрация ХС-ЛПНП > 3,5 ммоль/л; 4) отсутствие в прошлом терапии ингибиторами PCSK9; 5) отсутствие индивидуальной непереносимости или противопоказаний к применению ингибиторов PCSK9; 6) отсутствие тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации, не поддающейся коррекции, с ожидаемой продолжительностью жизни менее года; 7) подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Клинико-патологическая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

В рамках КЛТ пациенты получали статины (аторвастатин в дозе 40–80 мг/сут или розувастатин в дозе 20–40 мг/сут) и подкожные инъекции алирокумаба (в дозе 300 мг/мл ежемесячно) на протяжении четырех месяцев. Дополнительно семи пациентам (трое с ОКС и четверо со стабильной ИБС) была назначена терапия эзетимибом (в дозе 10 мг/сут). Исследование предусматривало последовательное динамическое наблюдение в течение четырех месяцев с проведением четырех ежемесячных визитов (не считая начального). Во время начального визита (до первого введения алирокумаба) выполнены оценка клинико-патологических характеристик пациента и забор образцов крови для липидограммы, включавшей определение уровня общего холестерина (ОХС), ХС-ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). После этого была введена первая доза препарата. На последующих визитах, через 4, 8, 12 и 16 нед., до введения очередной дозы препарата проведены динамический анализ данных медицинской документации, регистрация случаев экстренной сердечно-сосудистой госпитализации, а также лабораторный контроль показателей безопасности КЛТ: уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинкиназы, глюкозы и креатинина. Для повышения приверженности к КЛТ на каждом визите с пациентами проводилась беседа о важности немедикаментозной коррекции дислипидемии и соблюдения схемы лечения. Все пациенты в последующем были направлены в липидный центр г. Кемерово для продолжения лечения на дневном стационаре и по адресной помощи.

До начала лечения и после его завершения проанализированы параметры минерального гомеостаза в сыворотке крови. Проточно-цитометрическое измерение концентрации КПЧ осуществлялось по методике, разработанной ранее [10, 12]. Для идентификации КПЧ использованы флуоресцентно меченый бисфосфонат OsteoSense 680EX (NEV10020EX, Perkin-Elmer, США) и краситель липидных мембран PKH67 (MIDI67-1KT, Sigma-

Таблица 1. Клинико-патологическая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), получавших комбинированную липиднижающую терапию
Table 1. Clinicopathological features of patients with acute coronary syndrome (ACS) and chronic coronary syndrome (CCS) who received combination lipid-lowering therapy

Параметр / Parameter	ОКС / ACS, n = 10	Стабильная ИБС / CCS, n = 5	p
Возраст, лет / Age, years, Me [Q1; Q3]	59 (51; 68)	56 (54; 70)	0,739
Мужской пол / Male gender, n (%)	7 (70)	2 (40)	0,263
Гипертоническая болезнь / Arterial hypertension, n (%)	9 (90)	5 (100)	0,439
Ишемическая болезнь сердца / Coronary artery disease, n (%)	6 (60)	5 (100)	0,077
Инфаркт миокарда в анамнезе / Past medical history of myocardial infarction, n (%)	3 (30)	4 (80)	0,094
Мультифокальный атеросклероз / Peripheral atherosclerosis, n (%)	6 (60)	3 (60)	0,872
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)	10 (100)	5 (100)	1,000
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	0 (0)	2 (40)	**0,032**
Ожирение / Obesity, n (%)	4 (40)	2 (40)	0,803
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	2 (20)	3 (60)	0,158
Проведение коронарной ангиографии / Coronary angiography, n (%)	10 (100)	5 (100)	1,000
Коронарный атеросклероз / Coronary atherosclerosis, n (%)	6 (60)	5 (100)	0,145
Количество коронарных артерий со стенозом 70% и более / Number of coronary arteries with > 70% stenosis, Me [Q1; Q3]	1 (1; 1)	1 (1; 2)	0,523
Проведение стентирования / Coronary angioplasty, n (%)	6 (100)	5 (100)	1,000
Проведение коронарного шунтирования / Coronary artery bypass graft surgery, n (%)	0 (0)	2 (40)	**0,032**

Aldrich, США), позволяющий дифференцировать КПЧ от внеклеточных мембранных везикул аналогичного размера (200–1 000 нм). После окрашивания КПЧ детектировались на проточном цитометре как OsteoSense 680EX-положительные PKH67-отрицательные события. Референсными значениями КПЧ в сыворотке крови считались показатели от 245 до 495 КПЧ/мкл [15].

Оценку минеральной емкости сыворотки крови (минеральный стресс-тест), отражающей ее способность компенсировать возможные нарушения минерального обмена, проводили посредством спектрофотометрии на длине волны 650 нм (ОП650) через 24 ч после перенасыщения сыворотки пациента ионами кальция (используя в качестве донора ионов кальция кальций хлористый безводный, CAS 10043-52-4, 8.06.01509, АО «Химреактивснаб», Россия) и фосфора (используя в качестве донора фосфат-анионов натрий фосфорнокислый 2-замещенный 12-водный, CAS 10039-32-4, 8.06.00855, АО «Химреактивснаб», Россия) до конечной концентрации $CaCl_2$ и $Na_2HPO_4 \times 12H_2O$ в 2 ммоль/л. После вычитая значения контрольной сыворотки крови (без добавления $CaCl_2$ и $Na_2HPO_4 \times 12H_2O$) из значения опытного образца референсным значением склонности сыворотки к формированию КПЧ считали показатель ≤ 0,009 условных единиц.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США) и непараметрических критериев ввиду малого размера выборки. Для описания данных использовали медиану (Me), нижний (Q1, 25%) и верхний (Q3, 75%) квартили, численное различие между которыми представляли как межквартильный диапазон (МКД). В случае парных измерений (сравнение характеристик до и после КЛТ) использовали критерий Уилкоксона, в случае непарных (сравнение характеристик у пациентов с ОКС и стабильной ИБС) применяли U-критерий Манна – Уитни. Значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Пациенты с ОКС и стабильной ИБС имели сопоставимые уровни ОХ, ХС-ЛПНП и ТГ как до начала КЛТ, так и после ее завершения (табл. 2, рис. 1). Медианная молярная концентрация ОХ до КЛТ в группе ОКС составила 6,3 ммоль/л (МКД: 5,00–7,78), в группе стабильной ИБС – 6,2 ммоль/л (МКД: 4,60–6,65, p = 0,49). После КЛТ медианная молярная концентрация ОХ снизилась до 3,2 ммоль/л (МКД: 2,57–3,82) у пациентов с ОКС и до 3,4 ммоль/л у больных стабильной ИБС (МКД: 2,70–4,65, p = 0,66). Медианная молярная концентрация ХС-ЛПНП до КЛТ в группе ОКС составила 4,0 ммоль/л (МКД: 3,15–5,23), в группе стабильной ИБС – 3,61 ммоль/л (МКД: 2,44–4,20, p = 0,25). После лечения медианная молярная концентрация ХС-ЛПНП снизилась до 1,52 ммоль/л (МКД: 1,04–1,98) в группе ОКС и до 1,22 ммоль/л в группе стабильной ИБС (МКД: 0,71–2,15, p = 0,42). До начала КЛТ медианная молярная концентрация ТГ в группе ОКС составила 2,05 ммоль/л (МКД: 1,50–3,22), в группе стабильной ИБС – 1,1 ммоль/л (МКД: 0,85–1,75, p = 0,05). После лечения медианная молярная концентрация ТГ в группе ОКС снизилась до 1,35 ммоль/л (МКД: 0,92–1,80), в группе стабильной ИБС – до 0,70 ммоль/л (МКД: 0,70–2,55, p = 0,49). Медианная молярная концентрация ХС-ЛПВП в группе ОКС до лечения составила 1,1 ммоль/л (МКД: 0,85–1,27), в группе стабильной ИБС – 1,86 ммоль/л (МКД: 1,43–2,04, p = 0,018). После лечения медианная молярная концентрация

Таблица 2. Параметры липидограммы у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после комбинированной липидснижающей терапии (КЛТ)
Table 2. Lipid profile parameters in patients with acute coronary syndrome (ACS) and chronic coronary syndrome (CCS) before and after the combination lipid-lowering therapy (CLT)

Параметр / Parameter	ОКС / ACS, n = 10			Стабильная ИБС / CCS, n = 5			p	
	До КЛТ / Before the CLT	После КЛТ / After the CLT	p	До КЛТ / Before the CLT	После КЛТ / After the CLT	p	До КЛТ / Before the CLT	После КЛТ / After the CLT
Молярная концентрация общего холестерина в сыворотке крови, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L, Me [Q1; Q3]	6,3 (5,00; 7,78)	3,2 (2,57; 3,82)	0,002	6,2 (4,60; 6,65)	3,4 (2,70; 4,65)	0,062	0,49	0,66
Молярная концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, ммоль/л / Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L, Me [Q1; Q3]	4,0 (3,15; 5,23)	1,52 (1,04; 1,98)	0,002	3,61 (2,44; 4,20)	1,22 (0,71; 2,15)	0,062	0,25	0,42
Молярная концентрация триглицеридов в сыворотке крови, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L, Me [Q1; Q3]	2,05 (1,50; 3,22)	1,35 (0,92; 1,80)	0,019	1,1 (0,85; 1,75)	0,70 (0,70; 2,55)	0,999	0,05	0,49
Молярная концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови, ммоль/л / High-density lipoprotein cholesterol, mmol/L, Me [Q1; Q3]	1,1 (0,85; 1,27)	1,31 (1,05; 1,38)	0,018	1,86 (1,43; 2,04)	1,67 (1,32; 1,78)	0,375	0,018	0,037

ХС-ЛПВП в группе ОКС составила 1,31 ммоль/л (МКД: 1,05–1,38), в группе стабильной ИБС – 1,67 ммоль/л (МКД: 1,32–1,78, p = 0,037).

Следует отметить более эффективное снижение атерогенных фракций липидов (ОХ, ХС-ЛПНП и ТГ) после КЛТ у пациентов с ОКС (p = 0,002, p = 0,002 и p = 0,019 соответственно) в сравнении с больными стабильной ИБС (p = 0,062, p = 0,062 и p = 0,999 соответственно), а также повышение молярной концентрации ХС-ЛПВП после КЛТ у пациентов с ОКС (p = 0,018) и отсутствие такового у больных стабильной ИБС (p = 0,375; см. табл. 2, рис. 2). Данные результаты указывают на более выраженный эффект КЛТ у пациентов с ОКС.

Далее проанализировано влияние КЛТ на показатели минерального гомеостаза. Медианная концентрация КПЧ до начала КЛТ в группе ОКС составила 345,4 КПЧ/мкл (МКД: 292,0–467,6), что было выше в сравнении с группой стабильной ИБС – 273,4 КПЧ/мкл (МКД: 202,2–338,0, p = 0,040; рис. 3). После КЛТ статистически значимых различий между группами не выявлено, медианная концентрация КПЧ у пациентов с ОКС составила 299 КПЧ/мкл (МКД: 234,4–381,7), в группе больных стабильной ИБС – 276,7 КПЧ/мкл (МКД: 244,0–361,0), при этом статистически значимых различий между группами не выявлено (p = 0,80; см. рис. 3, A–C). Изменения концентрации КПЧ внутри каждой группы до и после КЛТ не достигли статистической значимости (p = 0,10 для ОКС и p = 0,19 для ХИБС; см. рис. 3, A–C). Отсутствие детекции КПЧ (OsteoSense 680EX-положительных PKH67-отрицательных событий, гейт Q2-UL) в холостых пробах и отрицательном контроле подтвердило техническую валидность результата (см. рис. 3, D).

Медианное повышение оптической плотности на длине волны 650 нм (ОП650) после перенасыщения сыворотки крови ионами кальция и фосфора, отражающее склонность сыворотки к формированию КПЧ, до КЛТ составило у пациентов с ОКС 0,006 усл. ед. (МКД: 0,003–0,011), у больных со стабильной ИБС – 0,005 усл. ед. (МКД: 0,002–0,007, p = 0,49; рис. 4). После КЛТ значения ОП650 были практически аналогичными – 0,005 усл. ед. (МКД: 0,001–0,008) в группе пациентов с ОКС и 0,006 усл. ед. (МКД: 0,004–0,009, p = 0,49) у больных со стабильной ИБС (см. рис. 4). Также не выявлено существенных изменений значений ОП650 до и после КЛТ как в группе ОКС (p = 0,77), так и в группе стабильной ИБС (p = 0,31).

В общей выборке (включающей пациентов с ОКС и со стабильной ИБС) до и после КЛТ также

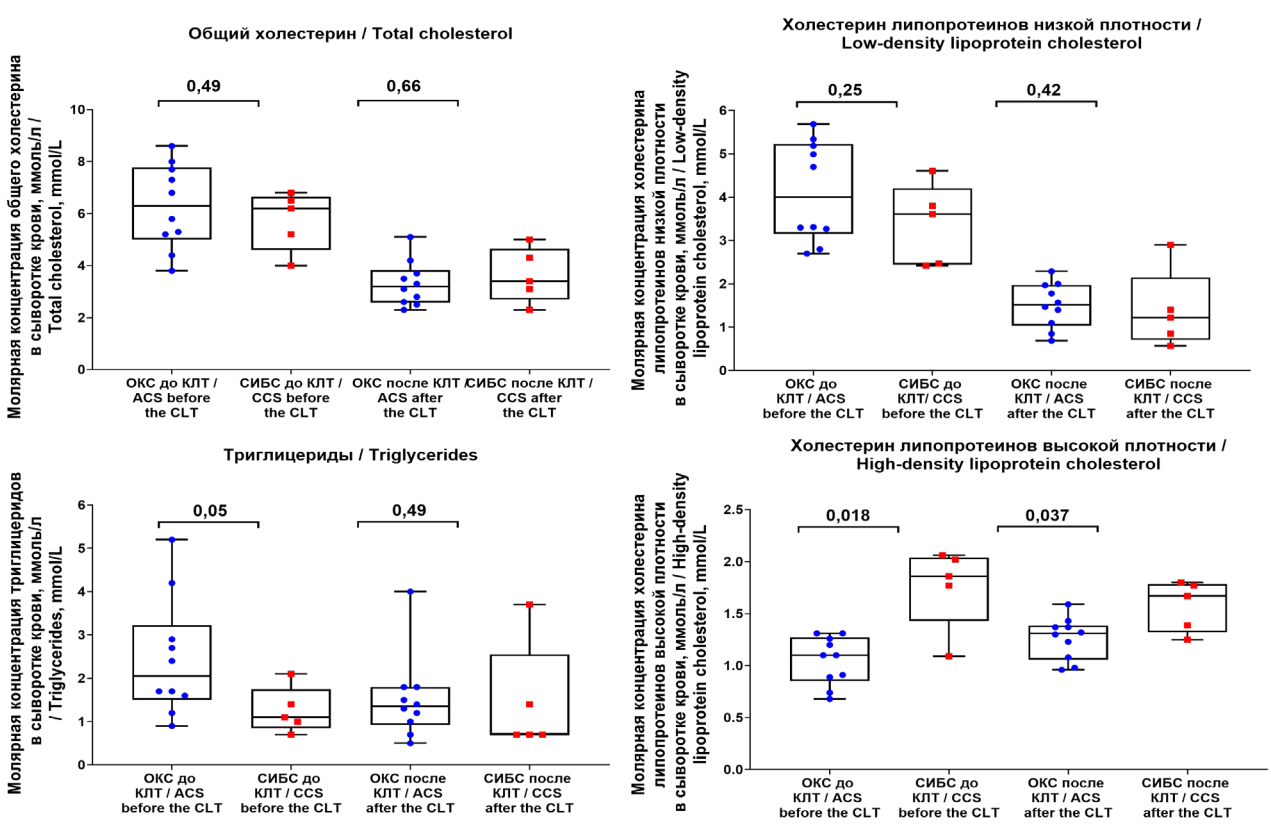


Рисунок 1. Сравнение медианной молярной концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов между группами пациентов с ОКС и стабильной ИБС до и после КЛТ

Примечание: *КЛТ – комбинированная липиднижающая терапия; ОКС – острый коронарный синдром; СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.*

Figure 1. Median levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in patients with ACS and CCS before and after the CLT

Note: *ACS – acute coronary syndrome; CCS – chronic coronary syndrome; CLT – combination lipid-lowering therapy.*

не установлено значимых изменений ни в концентрации КПЧ в крови, ни в склонности сыворотки к формированию КПЧ при индуцированном минеральном стрессе. Медианное значение ОП650 до и после КЛТ составило +0,005 усл. ед. (МКД: 0,003–0,009), что указывает на отсутствие существенных изменений (p = 0,91, рис. 5). Медианная концентрация КПЧ в сыворотке крови пациентов до начала КЛТ – 333,6 КПЧ/мкл (МКД: 273,4–403,4), после КЛТ – 287,9 КПЧ/мкл (МКД: 237,5–357,4), данные различия также не были статистически значимыми (p = 0,38; см. рис. 5).

Анализ корреляции параметров липидного и минерального гомеостаза выявил выраженную прямую корреляцию между концентрацией КПЧ и молярной концентрацией ТГ в сыворотке крови (r = 0,484, p = 0,069 до КЛТ; r = 0,498, p = 0,072 после КЛТ), а также обратную корреляцию между концентрацией КПЧ и молярной концентрацией ХС-ЛПВП (r = –0,386, p = 0,15 до КЛТ; r = –0,466, p = 0,094 после КЛТ; табл. 3). Техническая валидность анализа была подтверждена прямой сильной корреляционной связью между молярными концентрациями ОХ и ХС-ЛПНП (r = 0,927, p < 0,001 до КЛТ; r = 0,703, p = 0,004 после КЛТ), а также ОХ и ТГ (r = 0,404, p = 0,13 до КЛТ; r = 0,373, p = 0,17 после КЛТ; см. табл. 3).

У трех пациентов после КЛТ наблюдалось снижение исходной концентрации КПЧ и повышение склонности сыворотки крови к их формированию при индуцированном минеральном стрессе, что может указывать на сниженную минеральную емкость сыворотки крови (то есть ограниченную возможность компенсации нарушений минерального обмена). В целом отсутствие значимых различий свидетельствовало о стабильности минерального гомеостаза на фоне КЛТ, хотя индивидуальные случаи изменений требуют дополнительного изучения в совокупности с данными об уровнях общего белка, альбумина, общего и ионизированного кальция.

Обсуждение

В результате исследования продемонстрировано, что КЛТ у пациентов с ОКС и стабильной ИБС приводила к значительному снижению молярной концентрации ОХ, ХС-ЛПНП и ТГ, при этом концентрация КПЧ и минеральная емкость сыворотки крови оставались стабильными. Эти результаты подтверждают эффективность КЛТ в снижении атерогенных фракций липидов, что согласуется с данными предыдущих исследований [16]. Однако в отличие от работ [17], где сообщалось о влиянии гиполипидемической терапии на минеральный обмен, в данном исследовании не выявлено зна-

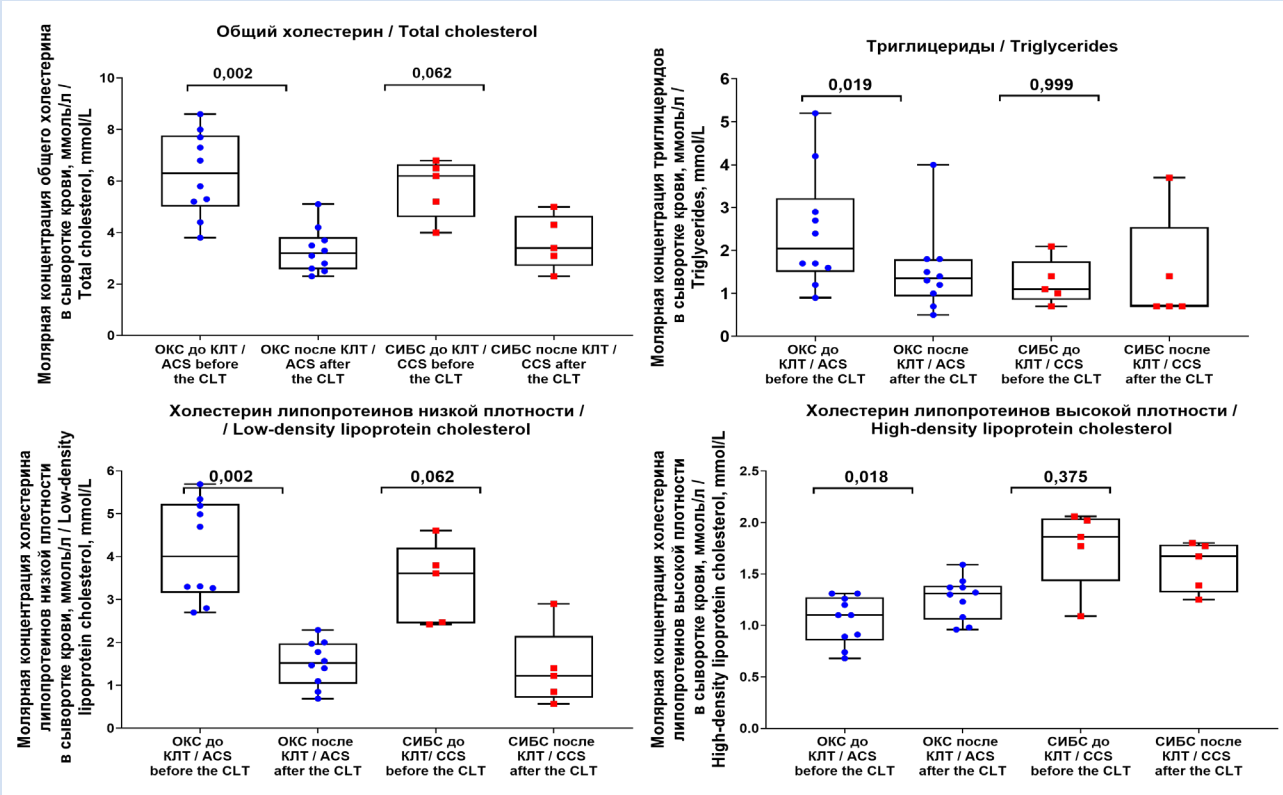


Рисунок 2. Сравнение медианной молярной концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов на различных временных точках (до и после КЛТ) у пациентов с ОКС и со стабильной ИБС
Примечание: *КЛТ – комбинированная липидснижающая терапия; ОКС – острый коронарный синдром; СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.*
Figure 2. Median levels of total cholesterol (TH), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) before and after the CLT in patients with ACS and CCS
Note: *ACS – acute coronary syndrome; CCS – chronic coronary syndrome; CLT – combination lipid-lowering therapy.*

чимых изменений концентрации КПЧ в сыворотке крови или склонности сыворотки крови к формированию КПЧ в условиях минерального стресса до и после КЛТ.

Патофизиологическая роль КПЧ как скевенджеров избыточного кальция и фосфатов активно исследуется в кардио- и нефрологии [18]. Их ускоренное образование в крови ассоциировано с повышенным риском развития артериальной гипертензии [19], инфаркта миокарда, хронической ишемии головного мозга и ишемического инсульта [9, 10, 14], а также смертью от болезней системы

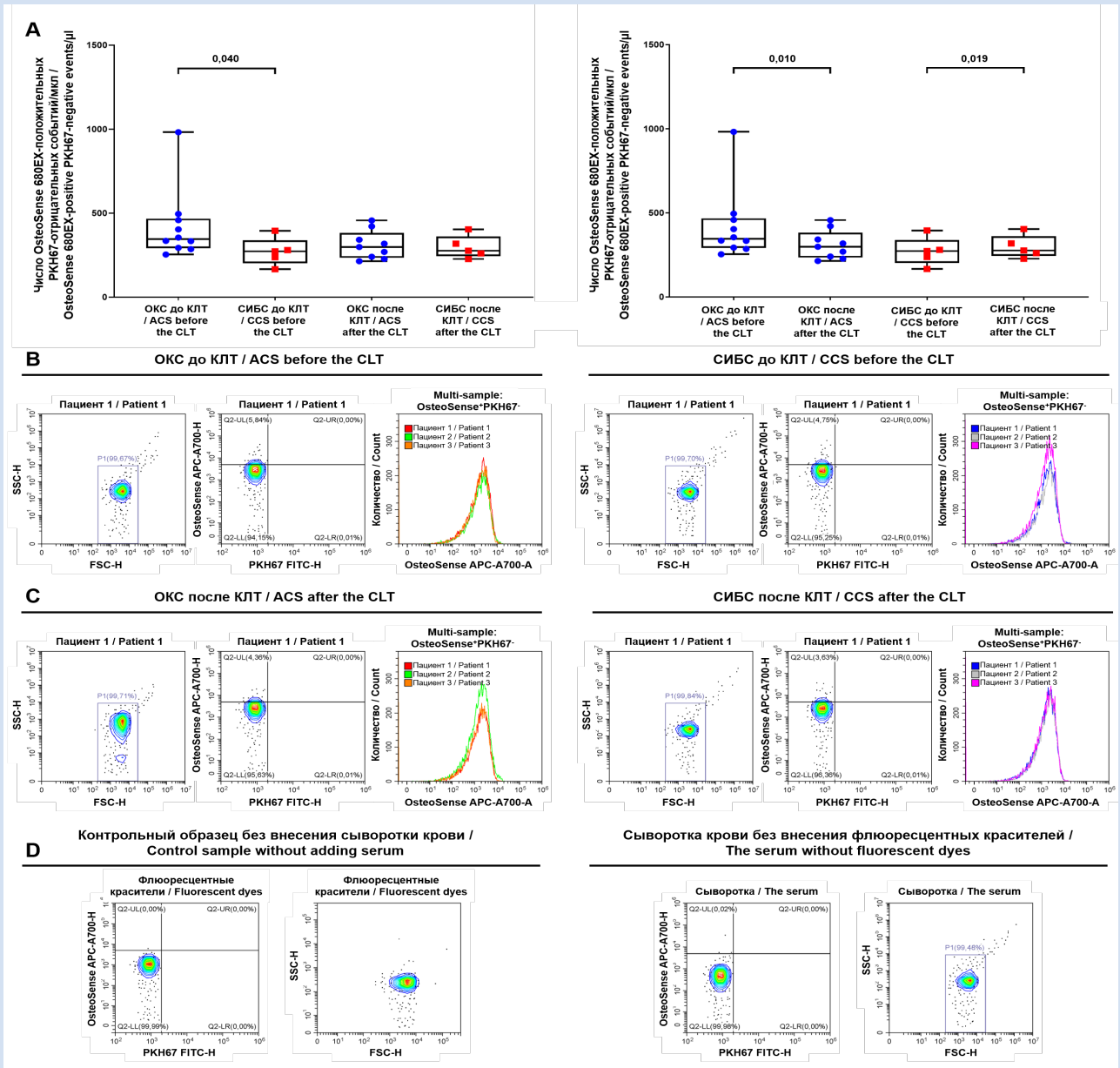


Рисунок 3. Сравнение концентрации КПЧ (OsteoSense 680EX-положительных PKH67-отрицательных событий) в сыворотке крови пациентов с ОКС и со стабильной ИБС до и после КЛТ. A. Статистический анализ определения концентрации КПЧ. Каждая точка на графике отражает анализ по одному пациенту. График типа «коробка с усами», центральная линия отражает медиану, границы «коробок» – 25-й и 75-й процентили, «усы» – минимальное и максимальное значения. Значения p указаны над графиками. B. Репрезентативные проточно-цитометрические графики определения КПЧ в сыворотке крови пациентов с ОКС (слева) и со стабильной ИБС (справа) до КЛТ. C. Репрезентативные проточно-цитометрические графики определения КПЧ в сыворотке крови пациентов с ОКС (слева) и со стабильной ИБС (справа) после КЛТ. D. Репрезентативные проточно-цитометрические графики определения КПЧ в растворах флуоресцентных красителей без внесения сыворотки крови (слева) и сыворотка крови без внесения флуоресцентных красителей (справа)

Примечание: *КЛТ – комбинированная липиднижающая терапия; КПЧ –кальципротеиновые частицы; ОКС – острый коронарный синдром; СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.*

Figure 3. Serum levels of CPPs (OsteoSense 680EX-positive PKH67-negative events) in the serum of patients with ACS and CCS before and after the CLT. A. Statistical analysis. Each dot on the plot represents a measurement for one patient. Box-and-whisker plot. The center line, boxes boundaries, and the whiskers indicate median, 25th and 75th percentiles, and minimum/maximum values, respectively. P values are indicated above the plots. B. Representative flow cytometry plots of CPP measurements in the serum of patients with ACS (left) and CCS (right) before the CLT. C. Representative flow cytometry plots of CPP measurements in the serum of patients with ACS (left) and CCS (right) after the CLT. D. Representative flow cytometry plots of CPP measurements in the fluorescent dyes without the serum (left) and in the serum without fluorescent dyes (right)

Note: *ACS – acute coronary syndrome; CCS – chronic coronary syndrome; CLT – combination lipid-lowering therapy.*

кровообращения у пациентов без хронической болезни почек [20]. В проспективном исследовании CRIC (NCT04185844) установлена связь между ускоренным образованием КПЧ и степенью кальцификации коронарных артерий [21], а также прогрессированием хронической болезни почек, повышенным риском развития острых сердечно-сосудистых событий и общей летальностью у пациентов с хронической болезнью почек 2–4-й стадии [22]. В исследовании EVOLVE (NCT00345839) у пациентов с требующей гемодиализа хронической болезнью почек 5-й стадии повышенная склонность сыворотки к формированию КПЧ коррелировала с прогрессированием заболеваний периферических артерий, инфарктом миокарда и общей летальностью [23]. Наконец, в исследовании PREVEND (NCT03073018) ускоренное формирование КПЧ было ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [24]. Эти данные подчеркивают клиническую значимость КПЧ в прогрессировании болезней системы кровообращения и хронической болезни почек, а также ценность их дальнейшего изучения как биомаркера и терапевтической мишени.

В свете этих данных отсутствие изменений концентрации КПЧ на фоне КЛТ требует дальнейшего изучения. Возможно, КЛТ не оказывает непосредственного влияния на минеральный гомеостаз либо требуются более длительные сроки наблюдения для адекватной оценки такой биохимической связи. Также это может свидетельствовать о необходимости сочетанной коррекции липидного профиля и фосфорнокальциевого обмена. Одним из наиболее распространенных является так называемый тест Т50, разработанный A. Pasch и соавт. [25], который оценивает время перехода первичных (сферических, менее токсичных) КПЧ во вторичные (кристаллические, более патогенные) формы. Более высокие значения Т50 свидетельствуют о сохраненной минеральной емкости сыворотки крови, тогда как более низкие значения Т50 указывают на наличие нарушений минерального гомеостаза. В нашем исследовании использовался альтернативный метод – минеральный стресс-тест, который основан на перенасыщении сыворотки ионами кальция и фосфата до конечной концентрации 2 ммоль/л с последующей оценкой минеральной емкости сыворотки крови по изменению ее оптической плотности до и после ее перенасыщения. В отличие от теста Т50, где используются супрафизиологические концентрации солей (10 ммоль/л Ca^{2+} и 6 ммоль/л PO43–) [25], данный подход более приближен к физиологическим условиям, что снижает вероятность искусственного ускорения преципитации КПЧ.

Таблица 3. Анализ корреляционных связей между параметрами липидного и минерального гомеостаза до и после КЛТ
Table 3. Correlation analysis between the parameters of lipid and mineral profile before and after the combination lipid-lowering therapy (CLT)

Параметр / Parameter	ОХ до КЛТ / TC before CLT	ОХ после КЛТ / TC after CLT	ХС-ЛПНП до КЛТ / LDL-C before CLT	ХС-ЛПНП после КЛТ / LDL-C after CLT	ТГ до КЛТ / TG before CLT	ТГ после КЛТ / TG after CLT	ХС-ЛПВП до КЛТ / HDL-C before CLT	ХС-ЛПВП после КЛТ / HDL-C after CLT	СКПЧ до КЛТ / CCPP before CLT	СКПЧ после КЛТ / CCPP after CLT	ОП650 до КЛТ / OD650 before CLT	ОП650 после КЛТ / OD650 after CLT
ОХ до КЛТ / TC before CLT	1,000	0,391	**0,927**	0,305	**0,404**	0,035	0,277	0,215	0,086	–0,119	–0,090	0,145
ОХ после КЛТ / TC after CLT	0,391	1,000	0,224	**0,703**	0,211	**0,373**	0,343	0,485	–0,093	–0,088	0,272	0,281
ХС-ЛПНП до КЛТ / LDL-C before CLT	**0,927**	0,224	1,000	0,335	0,252	–0,087	0,152	–0,021	–0,011	–0,090	–0,282	0,217
ХС-ЛПНП после КЛТ / LDL-C after CLT	0,305	**0,703**	0,335	1,000	0,077	0,052	–0,031	0,068	0,043	–0,148	0,109	0,188
ТГ до КЛТ / TG before CLT	**0,404**	0,211	0,252	0,077	1,000	0,631	–0,275	–0,233	**0,484**	0,226	0,363	–0,259
ТГ после КЛТ / TG after CLT	0,035	**0,373**	–0,087	0,052	0,631	1,000	–0,076	–0,311	0,135	**0,498**	0,070	–0,345
ХС-ЛПВП до КЛТ / HDL-C before CLT	0,277	0,343	0,152	–0,031	–0,275	–0,076	1,000	0,474	**–0,386**	–0,240	–0,136	0,200
ХС-ЛПВП после КЛТ / HDL-C after CLT	0,215	0,485	–0,021	0,068	–0,233	–0,311	0,474	1,000	–0,223	**–0,466**	0,325	0,363
СКПЧ до КЛТ / CCPP before CLT	0,086	–0,093	–0,011	0,043	**0,484**	0,135	**–0,386**	–0,223	1,000	0,314	0,368	–0,467
СКПЧ после КЛТ / CCPP after CLT	–0,119	–0,088	–0,090	–0,148	0,226	**0,498**	–0,240	**–0,466**	0,314	1,000	–0,037	–0,266
ОП650 до КЛТ / OD650 before CLT	–0,090	0,272	–0,282	0,109	0,363	0,070	–0,136	0,325	0,368	–0,037	1,000	0,182
ОП650 после КЛТ / OD650 after CLT	0,145	0,281	0,217	0,188	–0,259	–0,345	0,200	0,363	–0,467	–0,266	0,182	1,000

Примечание: *статистически значимые корреляционные связи выделены жирным шрифтом. КЛТ – комбинированная липидснижающая терапия; ОП650 – повышение оптической плотности на длине волны 650 нм после 24-часового перенасыщения сыворотки крови ионами кальция и фосфора (+2 ммоль/л); ОХ – молярная концентрация общего холестерина в сыворотке крови; СКПЧ – концентрация кальципротеиновых частиц в сыворотке крови; ТГ – молярная концентрация триглицеридов в сыворотке крови; ХС-ЛПВП – молярная концентрация липопротеинов холестерина высокой плотности в сыворотке крови; ХС-ЛПНП – молярная концентрация липопротеинов холестерина низкой плотности в сыворотке крови.*
Note: *Statistically significant correlations are marked bold. CCPP – serum level of calciprotein particles; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; OD650 – increment of optical density at 650 nm wavelength after the 24-hour serum supersaturation with calcium and phosphate (+2 mmol/L); TC – total cholesterol; TG – triglycerides.*

Проточно-цитометрическая детекция КПЧ в данном исследовании осуществлялась с использованием флуоресцентного меченого бисфосфоната OsteoSense 680EX, обладающего высокой аффинностью к фосфату кальция. Этот метод применялся в работах E.R. Smith и соавт., где данный краситель был использован для обнаружения КПЧ в сыворотке пациентов с ХБП [26]. Стоит отметить, что до КЛТ концентрация КПЧ была достоверно выше в группе ОКС по сравнению со стабильной ИБС (345,4 и 273,4 КПЧ/мкл соответственно, p = 0,04), хотя КЛТ не оказывала влияния на данный параметр. Таким образом, КЛТ эффективно снижала уровень атерогенных фракций липидов, но не была ассоциирована с изменением параметров минерального гомеостаза, что подчеркивает необходимость поиска дополнительных терапевтических стратегий, способных воздействовать на КПЧ.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, размер выборки был относительно небольшим, что негативно влияло на статистическую мощность анализа. Во-вторых, период наблюдения составил 4 мес., что не позволяет оценить долгосрочное влияние КЛТ на фосфорнокальциевый

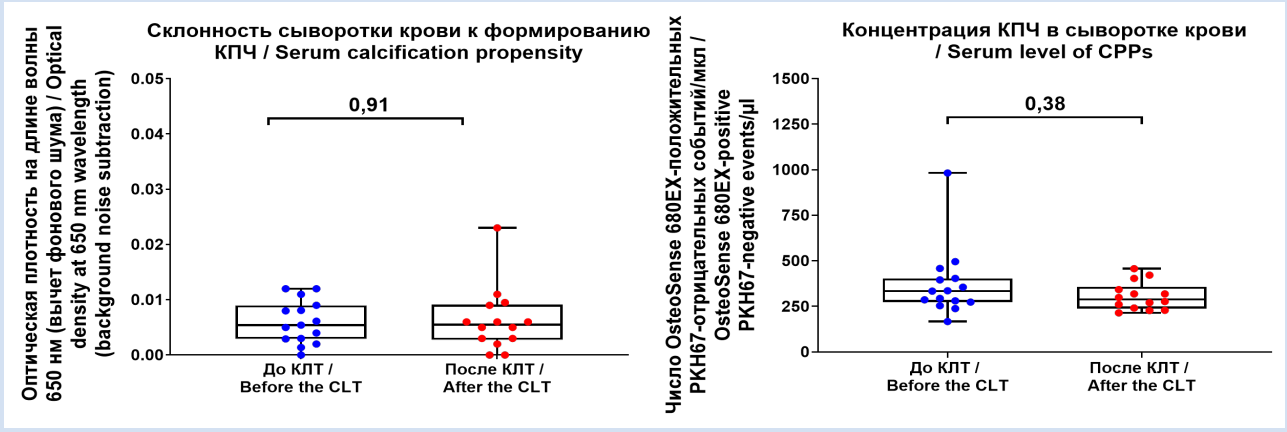


Рисунок 4. Сравнение склонности сыворотки крови пациентов с ОКС и со стабильной ИБС к формированию КПЧ при индуцированном минеральном стрессе до и после КЛТ. Каждая точка на графике отражает анализ по одному пациенту. График типа «коробка с усами», центральная линия отражает медиану, границы «коробок» – 25-й и 75-й процентили, границы «усов» – минимальное и максимальное значения. Значения p указаны над графиками

Примечание: *КЛТ – комбинированная липиднижающая терапия; КПЧ –кальципротеиновые частицы; ОКС – острый коронарный синдром; СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.*

Figure 4. Serum calcification propensity in patients with ACS and CCS before and after the CLT. Each dot on the box-and-whisker plot represents a measurement for one patient. The center line, boxes boundaries, and the whiskers indicate median, 25th and 75th percentiles, and minimum/maximum values, respectively. P values are indicated above the plots

Note: *ACS – acute coronary syndrome; CCS – chronic coronary syndrome; CLT – combination lipid-lowering therapy.*

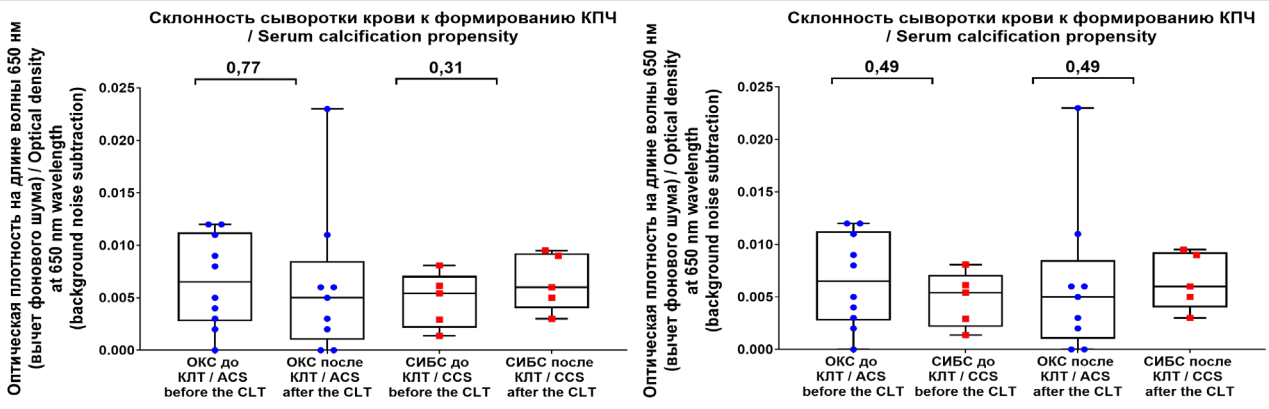


Рисунок 5. Сравнение концентрации КПЧ (слева) и склонности сыворотки крови пациентов с коронарным атеросклерозом (объединенная выборка пациентов с ОКИ и стабильной ИБС) к формированию КПЧ при индуцированном минеральном стрессе (справа) до и после КЛТ. Статистический анализ проведен с использованием критерия Уилкоксона. Каждая точка на графике отражает анализ по одному пациенту. График типа «коробка с усами», центральная линия отражает медиану, границы «коробок» – 25-й и 75-й процентили, границы «усов» – минимальное и максимальное значения. Значения p указаны над графиками

Примечание: *КЛТ – комбинированная липиднижающая терапия; КПЧ –кальципротеиновые частицы.*

Figure 5. Serum levels of CPPs (left) and serum calcification propensity (right) in patients with coronary atherosclerosis (ACS and CCS combined) before and after the CLT. Wilcoxon matched-pairs signed-rank test. P values are indicated above the plots. Each dot on the box-and-whisker plot represents a measurement for one patient. The center line, boxes boundaries, and the whiskers indicate median, 25th and 75th percentiles, and minimum/maximum values, respectively. P values are indicated above the plots

Note: *CLT – combination lipid-lowering therapy.*

обмен. В-третьих, исследование носило одноцентровый характер, что ограничивает возможность экстраполяции результатов на более широкую популяцию пациентов. Исследования с более широкими когортами пациентов, расширенным сроком наблюдения и мультицентровым дизайном помогут лучше понять влияние КЛТ на минеральный гомеостаз и его возможные клинические последствия.

Заключение

Четырехмесячное применение КЛТ, включающей статины (аторвастатин или розувастатин), ингибитор абсорбции холестерина (эзетимиб) и ингибитор PCSK9 (алирокумаб), у пациентов с ОКС и стабильной ИБС продемонстрировало безопасность и эффективность в снижении молярной концентрации ОХ, ХС-ЛПНП и ТГ. В то же время КЛТ не оказала значимого влияния на концентрацию КПЧ и минеральную емкость сыворотки крови при ее перенасыщении ионами кальция и фосфора. Несмотря на улучшения липидного профиля, для достижения целевых значений липидограммы у пациентов обеих групп было необходимым дальнейшее продолжение КЛТ. В этом контексте представляется клинически обоснованной интенсификация терапии за счет более широкого применения эзетимиба и повышения приверженности пациентов к немедикаментозной коррекции дислипидемии.

Конфликт интересов

Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Ю. Седых заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Н. Хрячкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Груздева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». В.В. Кашталап заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках поискового научного исследования № 0419-2023-0001 «Управление рисками, ассоциированными с коморбидностью, у пациентов с болезнями системы кровообращения на основе применения инновационных лечебно-диагностических и реабилитационных медицинских технологий».

Информация об авторах

Шишкова Дарья Кирилловна, кандидат биологических наук заведующая лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

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

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

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор РАН заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Кутихин Антон Геннадьевич, доктор медицинских наук заведующий отделом экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Author Information Form

Shishkova Daria K., PhD, Head of the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

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

Hryachkova Oksana N., PhD, Researcher, Laboratory for 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

Gruzdeva Olga V., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory for Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Kutikhin Anton G., MD, PhD, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Kashtalap Vasiliy V., MD, PhD, Head of the Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

KAG – 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

KVV – 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007.

2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L, Chapman M.J., De Backer G.G., et al. ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

3. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.

4. Cuchel M., Raal F.J., Hegele R.A., Al-Rasadi K., Arca M., Averna M., Bruckert E., Freiberger T., et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J. 2023;44(25):2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197.

5. Ray K.K., Haq I., Bilitou A., Manu M.C., Burden A., Aguiar C., Arca M., Connolly D.L., et al.; SANTORINI Study Investigators. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. Lancet Reg Health Eur. 2023;29:100624. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100624.

6. Krychtiuk K.A., Ahrens I., Drexel H., Halvorsen S., Hassager C., Huber K., Kurpas D., Niessner A., et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2022;11(12):939-949. doi: 10.1093/ehjacc/zuac123.

7. Gaba P., O'Donoghue M.L., Park J.G., Wiviott S.D., Atar D., Kuder J.F., Im K., Murphy S.A., et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. Circulation. 2023;147(16):1192-1203. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063399.

8. Schwartz G.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Bujas-Bobanovic M., Diaz R., Fazio S., Fras Z., et al.; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Transiently achieved very low LDL-cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial. Eur Heart J. 2023;44(16):1408-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehad144.

9. Shishkova D.K., Velikanova E.A., Bogdanov L.A., Sinitsky M.Y., Kostyunin A.E., Tsepokina A.V., Gruzdeva O.V., Mironov A.V., et al. Calciprotein Particles Link Disturbed Mineral Homeostasis with Cardiovascular Disease by Causing Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12458. doi: 10.3390/ijms222212458.

10. Шишкова Д.К., Матвеева В.Г., Маркова В.Е., Хрячкова О.Н., Индукаева Е.В., Шабаев А.Р., Фролов А.В., Ку-

тихин А.Г. Количественная оценка исходной концентрации кальций-фосфатных бионов как скринингового маркера минерального гомеостаза крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пациентов с хронической болезнью почек. Российский кардиологический журнал. 2022;27(12):5064. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5064.

11. Shishkova D., Markova V., Markova Y., Sinitsky M., Sinitskaya A., Matveeva V., Torgunakova .E, Lazebnaya A., Stepanov A., Kutikhin A. Physiological Concentrations of Calciprotein Particles Trigger Activation and Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Monocytes. Biochemistry (Mosc). 2025;90(1):132-160. doi: 10.1134/S0006297924604064.

12. Shishkova D., Lobov A., Zainullina B., Matveeva V., Markova V., Sinitskaya A., Velikanova E., Sinitsky M., Kanonykina A., Dyleva Y., Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Physiologically Significant Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Systemic Circulation. Int J Mol Sci. 2022 ;23(23):14941. doi: 10.3390/ijms232314941.

13. Tamargo I.A., Baek K.I., Kim Y., Park C., Jo H. Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2023;20(11):738-753. doi: 10.1038/s41569-023-00883-1.

14. Кутихин А.Г., Шишкова Д.К., Хрячкова О.Н., Фролов А.В., Шабаев А.Р., Загородников Н.И., Маркова В.Е., Богданов Л.А., Осяев Н.Ю., Индукаева Е.В., Груздева О.В. Закономерности формирования кальций-фосфатных бионов у пациентов с каротидным и коронарным атеросклерозом. Российский кардиологический журнал. 2020;25(12):39-48. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3881.

15. Шишкова Д. К., Кутихин А. Г., Маркова В.Е., Матвеева В.Г.; заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Науч.-исслед. ин-т комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Тест-система для скрининга нарушений минерального гомеостаза крови. Патент № 2829335 Рос. Федерация: МПК G01N 33/52. 30.10.2024.

16. Ray K.K., Reeskamp L.F., Laufs U., Banach M., Mach F., Tokgözoğlu L.S., Connolly D.L., Gerrits A.J., Stroes E.S.G., Masana L., Kastelein J.J.P. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. Eur Heart J. 2022;43(8):830-833. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718.

17. Yun K., Zhang S., Yang X., Man D., Yao J., Wang W., Han X. Corrected Serum Ionized Calcium as a Risk Factor Related to Adult Dyslipidemia. Front Cardiovasc Med. 2022;9:916991. doi: 10.3389/fcvm.2022.916991.

18. Kutikhin A.G., Feenstra L., Kostyunin A.E., Yuzhalin A.E., Hillebrands J.L., Krenning G. Calciprotein Particles: Balancing Mineral Homeostasis and Vascular Pathology. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(5):1607-1624. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315697.

19. Pruijm M., Lu Y., Megdiche F., Piskunowicz M., Milani B., Stuber M., Bachtler M., Vogt B., Burnier M., Pasch A. Serum calcification propensity is associated with renal tissue oxygenation and resistive index in patients with arterial hypertension or chronic kidney disease. J Hypertens. 2017;35(10):2044-2052. doi: 10.1097/HJH.0000000000001406.

20. Bojic M., Koller L., Cejka D., Niessner A., Bielesz B. Propensity for Calcification in Serum Associates With 2-Year Cardiovascular Mortality in Ischemic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Front Med (Lausanne). 2021;8:672348. doi: 10.3389/fmed.2021.672348.

21. Bundy J.D., Cai X., Scialla J.J., Dobre M.A., Chen J., Hsu C.Y., Leonard M.B., Go A.S., et al.; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. Am J Kidney Dis. 2019;73(6):806-814. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.024.

22. Bundy J.D., Cai X., Mehta R.C., Scialla J.J., de Boer I.H., Hsu C.Y., Go A.S., Dobre M.A., et al.; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Clinical Events in CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(11):1562-1571. doi: 10.2215/CJN.04710419.

23. Pasch A., Block G.A., Bachtler M., Smith E.R., Jahnen-Dechent W., Arampatzis S., Chertow G.M., Parfrey P., Ma X., Floege J. Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(2):315-322. doi: 10.2215/CJN.04720416.

24. Eelderink C., Te Velde-Keyzer C.A., Frenay A.S., Vermeulen E.A., Bachtler M., Aghagolzadeh P., van Dijk P.R., Gansevoort R.T., et al.; NIGRAM2+ consortium. Serum Calcification Propensity and the Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the General Population: The PREVEND Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(8):1942-1951. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314187.

25. Pasch A., Farese S., Gräber S., Wald J., Richtering W., Floege J., Jahnen-Dechent W. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. J Am Soc Nephrol. 2012;23(10):1744-52. doi: 10.1681/ASN.2012030240.

26. Smith E.R., Hewitson T.D., Cai M.M.X., Aghagolzadeh P., Bachtler M., Pasch A., Holt S.G. A novel fluorescent probe-based flow cytometric assay for mineral-containing nanoparticles in serum. Sci Rep. 2017;7(1):5686. doi: 10.1038/s41598-017-05474-y.

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., Metelskaya V.A., Oshchepkova E.V., Rotar O.P., Shalnova S.A. Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007. (In Russian)

2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L, Chapman M.J., De Backer G.G., et al. ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

3. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.

4. Cuchel M., Raal F.J., Hegele R.A., Al-Rasadi K., Arca M., Averna M., Bruckert E., Freiberger T., et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J. 2023;44(25):2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197.

5. Ray K.K., Haq I., Bilitou A., Manu M.C., Burden A., Aguiar C., Arca M., Connolly D.L., et al.; SANTORINI Study Investigators. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. Lancet Reg Health Eur. 2023;29:100624. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100624.

6. Krychtiuk K.A., Ahrens I., Drexel H., Halvorsen S., Hassager C., Huber K., Kurpas D., Niessner A., et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2022;11(12):939-949. doi: 10.1093/ehjacc/zuac123.

7. Gaba P., O'Donoghue M.L., Park J.G., Wiviott S.D., Atar

D., Kuder J.F., Im K., Murphy S.A., et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. Circulation. 2023;147(16):1192-1203. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063399.

8. Schwartz G.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Bujas-Bobanovic M., Diaz R., Fazio S., Fras Z., et al.; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Transiently achieved very low LDL-cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial. Eur Heart J. 2023;44(16):1408-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehad144.

9. Shishkova D.K., Velikanova E.A., Bogdanov L.A., Sinitsky M.Y., Kostyunin A.E., Tsepokina A.V., Gruzdeva O.V., Mironov A.V., et al. Calciprotein Particles Link Disturbed Mineral Homeostasis with Cardiovascular Disease by Causing Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12458. doi: 10.3390/ijms222212458.

10. Shishkova D.K., Matveeva V.G., Markova V.E., Khryachkova O.N., Indukaeva E.V., Shabaev A.R., Frolov A.V., Kutikhin A.G. Quantification of the initial levels of calciprotein particles as a screening marker of mineral homeostasis in patients with cardiovascular disease and in patients with chronic kidney disease. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(12):5064. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5064. (In Russian)

11. Shishkova D., Markova V., Markova Y., Sinitsky M., Sinitskaya A., Matveeva V., Torgunakova .E, Lazebnaya A., Stepanov A., Kutikhin A. Physiological Concentrations of Calciprotein Particles Trigger Activation and Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Monocytes. Biochemistry (Mosc). 2025;90(1):132-160. doi: 10.1134/S0006297924604064.

12. Shishkova D., Lobov A., Zainullina B., Matveeva V., Markova V., Sinitskaya A., Velikanova E., Sinitsky M., Kanonykina A., Dyleva Y., Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Physiologically Significant Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Systemic Circulation. Int J Mol Sci. 2022 ;23(23):14941. doi: 10.3390/ijms232314941.

13. Tamargo I.A., Baek K.I., Kim Y., Park C., Jo H. Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2023;20(11):738-753. doi: 10.1038/s41569-023-00883-1.

14. Kutikhin A.G., Shishkova D.K., Khryachkova O.N., Frolov A.V., Shabaev A.R., Zagorodnikov N.I., Markova V.E., Bogdanov L.A., Osyaev N.Yu., Indukaeva E.V., Gruzdeva O.V. Formation of calcium phosphate bions in patients with carotid and coronary atherosclerosis. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(12):39-48. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3881. (In Russian)

15. Shishkova D.K., Kutikhin A.G., Markova V.E., Matveeva V.G.; applicant and copyright Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (RU). Test system for screening disorders of blood mineral homeostasis. Patent No. 2829335 Russian Federation: IPC G01N 33/52. 30.10.2024. (In Russian)

16. Ray K.K., Reeskamp L.F., Laufs U., Banach M., Mach F., Tokgözoğlu L.S., Connolly D.L., Gerrits A.J., Stroes E.S.G., Masana L., Kastelein J.J.P. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. Eur Heart J. 2022;43(8):830-833. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718.

17. Yun K., Zhang S., Yang X., Man D., Yao J., Wang W., Han X. Corrected Serum Ionized Calcium as a Risk Factor Related to Adult Dyslipidemia. Front Cardiovasc Med. 2022;9:916991. doi: 10.3389/fcvm.2022.916991.

18. Kutikhin A.G., Feenstra L., Kostyunin A.E., Yuzhalin A.E., Hillebrands J.L., Krenning G. Calciprotein Particles: Balancing Mineral Homeostasis and Vascular Pathology. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(5):1607-1624. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315697.

19. Pruijm M., Lu Y., Megdiche F., Piskunowicz M., Milani B., Stuber M., Bachtler M., Vogt B., Burnier M., Pasch A. Serum calcification propensity is associated with renal tissue oxygenation and resistive index in patients with arterial hypertension or chronic kidney disease. J Hypertens. 2017;35(10):2044-2052. doi: 10.1097/HJH.0000000000001406.

20. Bojic M., Koller L., Cejka D., Niessner A., Bielesz B. Propensity for Calcification in Serum Associates With 2-Year Cardiovascular Mortality in Ischemic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Front Med (Lausanne). 2021;8:672348. doi: 10.3389/fmed.2021.672348.

21. Bundy J.D., Cai X., Scialla J.J., Dobre M.A., Chen J., Hsu C.Y., Leonard M.B., Go A.S., et al.; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. Am J Kidney Dis. 2019;73(6):806-814. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.024.

22. Bundy J.D., Cai X., Mehta R.C., Scialla J.J., de Boer I.H., Hsu C.Y., Go A.S., Dobre M.A., et al.; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Clinical Events in CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(11):1562-1571. doi: 10.2215/CJN.04710419.

23. Pasch A., Block G.A., Bachtler M., Smith E.R., Jahnen-Dechent W., Arampatzis S., Chertow G.M., Parfrey P., Ma X., Floege J. Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(2):315-322. doi: 10.2215/CJN.04720416.

24. Eelderink C., Te Velde-Keyzer C.A., Frenay A.S., Vermeulen E.A., Bachtler M., Aghagolzadeh P., van Dijk P.R., Gansevoort R.T., et al.; NIGRAM2+ consortium. Serum Calcification Propensity and the Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the General Population: The PREVEND Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(8):1942-1951. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314187.

25. Pasch A., Farese S., Gräber S., Wald J., Richtering W., Floege J., Jahnen-Dechent W. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. J Am Soc Nephrol. 2012;23(10):1744-52. doi: 10.1681/ASN.2012030240.

26. Smith E.R., Hewitson T.D., Cai M.M.X., Aghagolzadeh P., Bachtler M., Pasch A., Holt S.G. A novel fluorescent probe-based flow cytometric assay for mineral-containing nanoparticles in serum. Sci Rep. 2017;7(1):5686. doi: 10.1038/s41598-017-05474-y.

Для цитирования: *Шишкова Д.К., Седых Д.Ю., Хрячкова О.Н., Груздева О.В., Кутихин А.Г., Каштелап В.В. Влияние комбинированной липиднижающей терапии на параметры липидного и минерального гомеостаза у пациентов с дислипидемией, острым коронарным синдромом и стабильной ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 186-199. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-186-199*

To cite: *Shishkova D.K., Sedykh D.Yu., Hryachkova O.N., Gruzdeva O.V., Kutikhin A.G., Kashtalap V.V. The impact of combination lipid-lowering therapy on parameters of lipid and mineral profile in patients with dyslipidemia, acute coronary syndrome, and chronic coronary syndrome. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 178-185. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-178-185*

УДК 616.12-008.318.4-07-08
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-200-210

ONLINE

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРИНЦИПЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Н.Н. Тютелева, А.И. Олесин, И.В. Константинова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Кирочная 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

Основные положения

• Описано современное состояние проблемы оценки риска развития, ранней диагностики и первичной профилактики на стадии префибрилляции предсердий.

Резюме

В обзоре рассмотрены принципы первичной профилактики фибрилляции предсердий с учетом механизмов ее формирования и факторов риска развития этой аритмии. Первая стадия префибрилляции предсердий характеризуется наличием потенциально модифицируемых факторов риска ее возникновения, вторая – электрическим и структурным ремоделированием сердца. Представлены данные литературы об эффективности коррекции потенциально модифицируемых факторов риска, использовании фармакологической и немедикаментозной терапии на этапе префибрилляции предсердий.

Ключевые слова Префибрилляция предсердий • Первичная профилактика фибрилляции предсердий

Поступила в редакцию: *07.09.2024;* ***поступила после доработки:*** *31.10.2024;* ***принята к печати:*** *08.11.2024*

ATRIAL FIBRILLATION: RISK ASSESSMENT AND PRINCIPLES OF PRIMARY PREVENTION

N.N. Tuteleva, A.I. Olesin, I.V. Kostantinova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikov" Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, Russian Federation, 191015

Highlights

• The review describes the current state of the problem of assessing the risk of development, early diagnosis and primary prevention of atrial pre-fibrillation.

Abstract

The presented review describes the principles of primary prevention of atrial fibrillation from the standpoint of assessing the mechanisms of its formation and the risk of developing this arrhythmia. The first stage of atrial pre-fibrillation is characterized by the presence of potentially modifiable risk factors for its occurrence, and the second – by electrical and structural remodeling of the heart. The article presents the results of correction of potentially modifiable risk factors of atrial pre-fibrillation, and evaluates the effectiveness of using pharmacological and non-drug therapy. The article presents literature data on the effectiveness of correction of potentially modifiable risk factors, the use of pharmacological and non-drug therapy at the stages of atrial pre-fibrillation.

Keywords Atrial pre-fibrillation • Primary prevention of atrial fibrillation

Received: *07.09.2024;* ***received in revised form:*** *31.10.2024;* ***accepted:*** *08.11.2024*

Список сокращений

ФП – фибрилляция предсердий

Для корреспонденции: *Александр Иосифович Олесин, olesin58@mail.ru; адрес: ул. Кирочная 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015*

Corresponding author: *Alexander I. Olesin, olesin58@mail.ru; address: 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, Russian Federation, 191015*

Введение

В 2001 г. опубликованы первые международные, а в 2002 г. – российские рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (ФП). В течение последующих десятилетий рекомендации неоднократно претерпевали изменения, в них отражались новые данные о причинах развития, патогенезе, течении заболевания, в результате кардинально изменились подходы к диагностике и лечению этой аритмии. Заболеваемость ФП составляет 1–2% в общей популяции и ее частота увеличивается с возрастом (до 15% у лиц старше 80%) [1], а истинная заболеваемость с учетом бессимптомного течения, вероятно, еще выше [2]. В 2020 г. в России зарегистрировано 2 500 000 пациентов с ФП, а к 2036 г. прогнозируется увеличение показателя на 1 000 000 человек [3]. Ассоциированная смертность пациентов с ФП оценивается на уровне 4,08 случая на 100 000 человек: 5,02 случая у женщин и 3,13 случая у мужчин на 100 000 человек соответствующего возраста [4]. Риск смерти пациентов с ФП выше более чем в два раза, чем в популяции, и преимущественно обусловлен прогрессированием сердечной недостаточности и развитием эмболических осложнений, в первую очередь церебральных. В 25–30% случаев течение ФП осложняется развитием острого нарушения мозгового кровообращения, чаще у женщин [5].

В 2024 г. опубликованы рекомендации Американского общества кардиологов [6]. Авторами предложено расценивать ФП как прогрессирующее заболевание, требующее различных в зависимости от стадии заболевания лечебных подходов: от скрининга и первичной профилактики (префибрилляция предсердий) до контроля ритма и частоты сердечных сокращений. В данных клинических рекомендациях определены четыре стадии заболевания, первые две отнесены к префибрилляции предсердий.

На первой стадии выявляют факторы риска развития ФП без структурного и электрического ремоделирования сердца. К ним относят потенциально модифицируемые (избыточная масса тела или ожирение, артериальная гипертензия, синдром сонного апноэ, гиподинамия, сахарный диабет, табакокурение) и немодифицируемые (генетика, мужской пол, возраст) факторы. На этой стадии необходимо проводить коррекцию модифицируемых факторов риска.

Вторая стадия характеризуется наличием структурного и/или электрического ремоделирования сердца, которое может предшествовать развитию ФП у пациента: например, межпредсердная блокада, увеличение продолжительности зубца P и/или дилатация предсердий, частая суправентрикулярная экстрасистолия, короткие пробежки наджелудочковой тахикардии и другие суправентрикулярные тахиаритмии. На данной стадии кроме коррекции факторов риска рекомендовано наблюдение за пациентом.

Третья стадия включает верификацию ФП с ее электрокардиографическим подтверждением. Выделяют пароксизмальную, персистирующую и длительно персистирующую формы, а также особую форму этой аритмии, корректируемую хирургическим методом лечения, в частности изоляцией легочных вен или катетерной абляцией.

На четвертой стадии заболевания у пациента регистрируется перманентная (постоянная) форма ФП, причем этот вариант течения аритмии встречается примерно у 50% больных. Пароксизмальная и персистирующая формы составляют примерно по 25% случаев соответственно у оставшихся пациентов [6].

К аритмии, выявленной, например, при длительном мониторировании ЭКГ в отсутствие клинической картины, возможно применение термина ассимптомной ФП.

Предложенная классификация подчеркивает необходимость ранней коррекции факторов риска, оценки структурных и электрических изменений миокарда до клинической манифестации ФП. В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о первичной профилактике ФП, основанные на оценке риска развития и механизмов формирования этой аритмии.

Проведен анализ научных публикаций, представленных в базе данных MEDLINE и поисковой системе PubMed, научной электронной библиотеке ELIBRARY.RU, на платформе ResearchGate.net за период с 2014 по 2024 г. Критериями включения являлись результаты рандомизированных исследований, системные обзоры, а также оригинальные работы. Критериями исключения из выборки послужили исследования, содержащие нечетко сформулированные выводы или противоречивые результаты.

Патогенез развития фибрилляции предсердий

Основной причиной развития ФП является предсердная кардиомиопатия, или атриопатия [7]. В ее основе лежит электрическое и структурное ремоделирование миокарда в результате изменения как кардиомиоцитов, так и внеклеточного матрикса с последующим развитием фиброза [7–9]. Развитие атриопатии, в частности, обусловлено генетическими дефектами, заболеваниями органов и систем, а также токсическим и лекарственным воздействием [7].

Основой формирования ФП является диастолическая перегрузка Ca^{2++} кардиомиоцитов предсердий с одновременной активизацией ректификационных входящих калиевых токов, что приводит к

индукции триггерных механизмов и/или reentry, которые вначале могут проявляться наджелудочковой экстрасистолией. В дальнейшем предсердная эктопия, действуя как драйвер, через формирование ротора, например в области задней стенки левого предсердия, в коронарном синусе или связке Маршалла, приводит к возникновению ФП [8, 9]. При первичной ФП аномальный автоматизм в устьях легочных вен может вызывать триггерную активность миокарда предсердий [8].

Генетически детерминированная ФП. На сегодняшний день известны около 160 мутаций, ассоциированных с развитием ФП. Например, мутация гена-предшественника натрийуретического пептида А *NPPA* часто выявлялась у пациентов с семейными предсердными тахиаритмиями и предсердной кардиомиопатией, а аномальные гены, например $KCNE_2$, $KCNO_1$ и SCN5A – белки межклеточной связи, приводящие к дефекту K^+- и Na^+-каналов кардиомиоцитов соответственно, ассоциированы с высоким риском развития ФП [10].

Приобретенная ФП. Развитие ФП является результатом воздействия множества факторов риска. У этих пациентов основой диастолической перегрузки Ca^{2++} кардиомиоцитов миокарда предсердий является оксидативный стресс [8, 9]. Изменение количества и распределения ионных каналов, белков щелевых контактов в результате воздействия оксидативного стресса приводит к гетерогенному удлинению эффективного рефрактерного периода и увеличению дисперсии участков рефрактерности, формированию структурного и электрического ремоделирования на фоне возникновения мелкоточечных очагов фиброза сердечной мышцы предсердий [8]. Структурное ремоделирование миокарда предсердий может возникать в результате не только суправентрикулярной эктопической активности, но степени развития структурных изменений сердца [8, 9].

Короткие пароксизмы ФП (вначале часто бессимптомные) сохраняются несколько десятилетий только у небольшой части пациентов (2–3%), в то время как у остальных течения аритмии прогрессирует [6–8].

Факторы риска ФП

Возраст и пол. ФП присутствует у 0,12–0,16% лиц моложе 49 лет, у 3,7–4,2% лиц в возрасте 60–70 лет и у 10–17% лиц в возрасте 80 лет и старше [8]. Увеличение частоты встречаемости ФП с возрастом обусловлено в первую очередь развитием фиброза (0,5–1,0% кардиомиоцитов в год замещается фиброзной тканью) [6, 7, 11]. ФП больше распространена среди представителей европеоидной расы, жителей Северной Америки и Западной Европы, в то время как у афроамериканцев и испаноязычных американцев заболеваемость ниже [11]. ФП преобладает у мужчин в возрасте до 65 лет (соотношение мужчин и женщин составляет 1,2 : 1), но у женщин старше 65 лет, причем для женщин старше 75 лет характерна постоянная форма этой аритмии – 60% случаев [6, 11].

Избыточная масса тела и ожирение. Развитие ФП чаще регистрируется у пациентов с абдоминальным типом ожирения (при увеличении индекса массы тела ≥ 30 кг/м^2) [12, 13]. При исходных значениях индекса массы тела более 30 кг/м^2 его увеличение на 1 кг/м^2 ассоциируется с увеличением риска развития ФП на 4% в год вне зависимости от сопутствующих заболеваний [12, 13]. У больных с избыточной массой тела и ожирением развитие ФП в большинстве случаев связано с увеличением объема эпикардиального жира и продукцией множества различных провоспалительных факторов, таких как фактор некроза опухоли α, интерлейкин β-1 и лептин [12, 13].

Артериальная гипертензия. Индукция ФП при гипертензии обусловлена развитием гипертрофии, дисфункции левого желудочка, дилатации и фиброза предсердий, в большинстве случаев, вызванных повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [8, 11, 14]. По данным исследований Framingham Heart Study и Offspring Study установлено, что риск развития ФП выше на 24% при увеличении пульсового давления на 20 мм рт. ст. [11, 14], включая переход от нормального к нормально повышенному артериальному давлению.

Сахарный диабет. Сахарный диабет повышает риск развития ФП, причем этот риск увеличивается на 3% с каждым годом течения патологии [15]. При субкомпенсированном течении диабета, например при уровне гликированного гемоглобина > 6,5%, риск развития аритмии повышается до 5–7% в год [15].

Гиперлипидемия. Гиперлипидемия наряду с гипергликемией повышает риск развития ФП вследствие индукции воспаления и оксидативного стресса, стимуляции тканевых факторов роста, эндотелиальной дисфункции, что в свою очередь индуцирует апоптоз кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз предсердий [8, 11, 14].

Табакокурение. Курение табака, включая пассивное, является одним из значимых факторов риска развития и прогрессирования ФП, кроме того, выявлен дозозависимый эффект табакокурения [16, 17]. У пациентов с длительным и интенсивным текущим анамнезом табакокурения, например в течение 40 лет по одной пачке сигарет в день, риск развития ФП составляет около 20% [16, 17]. Никотин за счет бета-адренергической стимуляции способствует ремоделированию сердечной мышцы предсердий, в том числе в результате индукции оксидативного стресса [8, 11, 14, 16, 17].

Синдром обструктивного апноэ во время сна. При развитии апноэ во время сна гипоксемия и

гиперкапния приводят к гиперстимуляции симпатической нервной системы, способствуя развитию ФП, например вследствие формирования аритмогенного очага [18–20].

Употребление алкоголя, кофе, энергетических напитков. Употреблением алкоголя с доказанным кардиотоксичным эффектом, приводящим к развитию ФП, считается прием 40 и более граммов чистого алкоголя в день для мужчин и 25 граммов – для женщин [8, 11, 19]. Употребление до 5 чашек кофе в день, приготовленного в кофемашине, а также энергетических напитков до 1 320 мл/сутки не влияет на индукцию первичной ФП [11, 14, 19].

Физическая активность. Для профилактики развития первичной ФП рекомендованы аэробные физические нагрузки до 210 мин в неделю под контролем частоты сердечных сокращений [6, 7]. Предрасполагающими к развитию ФП факторами являются физические тренировки на выносливость, перенапряжение, например нагрузки более 10 часов в неделю за 10 лет или более 4 500 ч за время спортивной карьеры [14].

Заболевания щитовидной железы. Гипо- и гипертиреоз в сочетании с другими факторами (мужской пол, возраст старше 65 лет, наличие сопутствующих заболеваний) являются предикторами развития ФП с риском развития этой аритмии до 70% [6, 7, 14].

Оценка риска развития первичной фибрилляции предсердий

После развития первого эпизода, включая неустойчивый приступ (длительностью менее 30 с), ФП практически всегда (в 97–98% случаев) рецидивирует. Заболевание прогрессирует, пароксизмы становятся более длительными и частыми [1, 6]. Число эпизодов аритмии за один и тот же интервал времени может варьировать в широких пределах на протяжении месяцев или даже лет. Осложнения, в том числе инвалидизирующие, могут развиться на любом этапе заболевания [1, 6, 8, 11].

Ранняя диагностика ФП. Основным методом ранней диагностики ФП является контроль регулярности пульса, например, пульс-скрининг, или ритма сердца у пациентов в первую очередь старше 65 лет, а при выявлении его аритмичности показана регистрация электрокардиограммы [1, 6, 8, 11]. Только при пальпаторном исследовании ритмичности пульса выявление ФП наблюдалось менее чем в 10% случаев [21]. При оценке регулярности пульса с помощью бытовых автоматических или полуавтоматических приборов истинно положительные результаты выявления ФП повышаются до 25%, а при регистрации электрокардиограммы с помощью «умных» часов, например Apple Watch, с записью электрокардиограммы на смартфоне, в частности айфоне, – до 45% [21].

Прогнозирование развития ФП

Первая стадия течения ФП. Характеризуется наличием одного или более факторов риска при отсутствии структурного и/или электрического ремоделирования сердца – например, при использовании неинвазивных методов исследования, таких как электро- и эхокардиография. Наиболее информативными моделями оказались система CHARGE-AF [22], включающая такие показатели, как возраст, пол, антропометрические данные, параметры артериального давления [23]; шкала C2HEST, учитывающая наличие ишемической болезни сердца или хронической обструктивной болезни легких, артериальной гипертензии, возраст старше 75 лет, систолическую дисфункцию, гипертиреоз; шкала CHA_2DS_2-VASc, позволяющая прогнозировать возникновение первых приступов ФП в течение 5 лет [1, 6, 22].

Максимальный риск развития первичной ФП, определенный по системе CHARGE-AF, наблюдается при значениях, приближающихся к 1,0 ед., а прогностическая значимость каждой 0,1 ед. составляет приблизительно около 6% [24]. Прогностическая значимость одного балла шкалы C_2HEST и CHA_2DS_2-VASc составляет около 7% [21, 22, 25–27].

Вторая стадия течения ФП. Характеризуется как наличием факторов риска развития ФП, так и регистрацией структурного и/или электрического ремоделирования сердца, в том числе миокарда предсердий. К предикторам электрического и структурного ремоделирования предсердий относятся: продолжительность и/или дисперсия зубца P (Pd) ≥ 120 и ≥ 80 мс соответственно; отрицательная фаза терминального зубца P’ в отведении V_1, составляющая ≥ 4 000 μV*mc или ≥ 0,04 мм*с; амплитуда зубца P во II отведении ≤ 0,1 мВ; дилатация предсердий ≥ 36 мл/м^2; патологические значения продольно-поперечной и циркулярной деформации предсердий; увеличение содержания бета-трансформирующего фактора роста, лептина, галектина-3 и др.; фильтрованный зубец P (FiP-P) ≥ 135 мс сигнал-усредненной электрокардиограммы или регистрация поздних потенциалов предсердий; частотный порог индуцирования ФП ≤ 20 ед., определяемый с помощью чреспищеводной электрокардиостимуляции; миокардиальный фиброз предсердий, составляющий более 10% от площади стенок левого предсердия при визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии с использованием гадолиния (LGE-MRI); 100 и более суправентрикулярных (предсердных) экстрасистол в сутки; неустойчивая предсердная тахикардия [28–31]. Однако 5-летняя положительная прогностическая значимость однократной регистрации этих показателей в определении развития первичной ФП не превышала 45%, а 10-летняя – 50% [11, 28, 29, 32].

При регистрации предсердных эктопий рекомендуется расчет прогностического индекса разви-

тия ФП (PI) по формуле: PI = (A÷B) x (C÷N), где PI – прогностический индекс развития ФП, A и B – длительность FiP-P и Pd (мс), C – линейное отклонение корригированного интервала сцепления более чем в 20 преждевременных предсердных сокращениях, N – количество внеочередных суправентрикулярных комплексов, использованных для исследования, выраженное как их число/час. Трехлетний риск возникновения первичной ФП определялся при выявлении PI ≤ 8 единиц с прогностической значимостью после однократного исследования до 50% [33–35].

Риск-стратификация и предикторы формирования ФП характеризуют потенциальный риск ее развития, но не позволяют точно определить срок его реализации. В последние годы для определения вероятного временного диапазона развития ФП используется модель динамического наблюдения за пациентами [32–35]. Для этого при выявлении потенциально патологических значений частотного порога индуцирования ФП (≤ 20 ед.) по данным чреспищеводной электрокардиостимуляции и/или при PI ≤ 8 единиц исследования повторяют несколько раз с интервалом в 1–3 мес. При уменьшении значений этих показателей и известном временном интервале между ними рассчитывают вероятный диапазон времени развития аритмии, при этом точность прогноза составляет около 87% [33–35].

Третья и четвертая стадии заболевания включают наличие диагностированной ФП, которая подразделяется на пароксизмальную, персистирующую или длительно персистирующую и постоянную [1, 6]. Этим пациентам помимо приема антикоагулянтов показан контроль ритма или частоты сердечных сокращений с применением фармакологической и/или немедикаментозной антиаритмической терапии [1, 6].

Первичная профилактика ФП

Первичная профилактика ФП включает коррекцию потенциально модифицируемых факторов риска, показателей, отражающих структурное и электрическое ремоделирование левых отделов сердца, устранение электрической нестабильности миокарда предсердий [1, 6].

Первая стадия развития ФП. Крупных контролируемых рандомизированных исследований, посвященных оценке в реальной клинической практике степени снижения развития ФП при комплексной коррекции потенциально модифицируемых факторов риска, достигающих целевых значений, не было проведено [36, 39]. В большинстве работ при коррекции одного или нескольких потенциально модифицируемых факторов риска возникновения ФП оценка их влияния на развитие этой аритмии основывалась на применении различных риск-стратификаций [37–40]. Так, при полной коррекции всех потенциально модифицируемых факторов риска развития ФП, достигающих целевых значений, согласно риск-стратификациям следует ожидать снижения риска возникновения этой аритмии в среднем на 80% (*таблица*) [8, 11, 13, 37–39]. Для успешной коррекции потенциально модифицируемых факторов риска развития ФП рекомендуется использовать персонализированный подход к каждому пациенту [41]. В реальной клинической практике при применении индивидуального подхода и разъяснении возможной пользы полная комплексная коррекция модифицируемых факторов до целевых значений наблюдалась в среднем у 10% пациентов [42]. Достижение целевых значений модифицируемых факторов риска высоко коррелировало с продолжительностью их регистрации до начала коррекции, составившей в среднем около 5 лет [42].

Вторая стадия развития ФП. У 2% пациентов из общей популяции (при сохранении целевых значений всех потенциально модифицируемых факторов риска возникновения ФП в течение двух и более лет) фактическое уменьшение развития этой аритмии наблюдалось в среднем в три раза чаще в сравнении с лицами при неполной или отсутствии коррекции факторов риска [41].

Наджелудочковая экстрасистолия. Как правило, суправентрикулярная, в том числе предсердная, экстрасистолия не требует фармакологической антиаритмической терапии, за исключением субъективного ощущения эктопии, так как в большинстве случаев ее течение прогностически благоприятное [1, 6].

Фармакологическая антиаритмическая терапия используется у пациентов с предсердной экстрасистолией и высоким риском развития ФП, при этом длительность лечения может составлять от нескольких месяцев до нескольких лет [34, 42, 43]. Устранение частой предсердной экстрасистолии с помощью медикаментозной антиаритмической терапии при выявлении высокого риска развития ФП [42, 43] позволило в среднем в три раза снизить развитие этой аритмии в сравнении с отсутствием коррекции или неполной коррекцией потенциально модифицируемых факторов риска [34, 42, 43]. Положительный результат использования медикаментозного противоаритмического лечения связан с устранением электрофизиологических механизмов развития предсердной эктопии, однако обратного структурного и электрического ремоделирования миокарда предсердий до и после терапии не наблюдалось [34, 45].

Другим методом первичной профилактики ФП, используемым как на первой, так и второй стадии, является применение модулированной кинезотерапии [34]. Метод заключается в ходьбе пациента в соответствии с частотой ритма его сердца. На начальном этапе больной ходит не менее двух раз в

сутки по 30–60 мин в течение 5–7 дней. При увеличении прогностического индекса развития ФП в сравнении с исходными данными определяют положительный эффект применения этого метода, после чего продолжительность ходьбы составляет не менее 120 мин в сутки [35]. При выявлении высокого риска развития ФП [43, 44] применение модулированной кинезотерапии позволило снизить развитие этой аритмии не менее чем в три раза в сравнении с базисной терапией, направленной на коррекцию потенциально модифицируемых факторов риска [33, 45]. Положительное влияние модулированной кинезотерапии связывают с развитием обратного структурного и электрического ремоделирования сердца, проявляющегося улучшением структурно-функциональных характеристик сердца, электрофизиологических показателей, а также с накоплением защитных стресс-белков и увеличением активности простагландинов, ограничивающих активность симпатико-адренергической системы [34, 45]. Модулированная кинезотерапия может быть использована у всех пациентов для первичной профилактики ФП, так как метод безвреден, а положительный результат применения сопоставим с медикаментозной антиаритмической терапией. В перспективе для первичной профилактики ФП можно использовать сочетание медикаментозного противоаритмического лечения и модулированной кинезотерапии [34, 45].

Результаты использования медикаментозных средств в качестве первичной профилактики ФП в большинстве случаев неоднозначны. Например, применение препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в дозе до одного грамма не эффективно для первичной профилактики ФП, а в большей дозе повышает риск развития этой аритмии [46]. Использование витамина D3, являющегося природным антиоксидантом, не влияло на развитие первичной ФП, а применение спиронолактона снижало риск развития этой аритмии только при низкой или умеренно сниженной фракции выброса левого желудочка [47]. Результаты использования ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, например эмпаглифлозина, для первичной профилактики ФП у пациентов без сахарного диабета оказались противоречивы. Одни авторы не наблюдали положительного результата [48], другие считают, что эти препараты эффективны для предупреждения развития первичной ФП [49].

Новым и перспективным направлением пер-

Снижение риска развития ФП в зависимости от коррекции до целевых значений потенциально модифицируемых факторов, обусловливающих возникновение аритмии (усредненные данные) [13, 35, 36]
Reduction in the risk of developing AF depending on correction to target values of potentially modifiable factors that cause this arrhythmia (mean data) [13, 35, 36]

Фактор риска / Risk factor	Целевые значения / Target values	Снижение риска развития ФП / Risk reduction of AF development, %
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	115–135/60–70 мм рт. ст. / mm Hg	20
Ожирение / Obesity	Окружность талии < 80 см у женщин и < 94 см у мужчин, индекс массы тела < 25 кг/м^2 / Waist circumference < 80 cm in women and < 94 cm in men, body mass index < 25 kg/m^2	20
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	Уровень гликированного гемоглобина < 6,5% / Glycated hemoglobin level < 6.5%	3
Нормализация липидов крови / Normalization of blood lipids	Общий холестерин < 3,5 ммоль/л / Total cholesterol < 3.5 mmol/L	10
Регулярные аэробные физические нагрузки / Regular aerobic exercise	210 мин в неделю / 210 minutes per week	12
Отказ от табакокурения / Quitting smoking	Полный отказ от употребления табака / Quitting smoking completely	10
Коррекция обструктивного апноэ во время сна / Correction of obstructive sleep apnea	Устранение апноэ во время сна / Elimination of sleep apnea	5
Отказ от употребления алкоголя / Abstaining from drinking alcohol	Полный отказ или употребление < 17,05 мл чистого (96%) алкоголя в день / Complete abstinence or consumption of < 17.05 mL of pure (96%) alcohol/day	0
Отказ от употребления кофе / Abstaining from drinking coffee	Полный отказ или употребление кофе < 5 чашек в день / Complete abstinence or consumption of < 5 cups of coffee/day	0
Отказ от употребления энергетических напитков / Abstaining from drinking energy drinks	Полный отказ от употребления энергетических напитков / Completely abstinence from energy drinks	0
Всего / Total		**80**

Примечание: *ФП – фибрилляция предсердий.*
Note: *AF – atrial fibrillation.*

вичной профилактики ФП является применение хирургических вмешательств, например аблации аритмогенного очага при выявлении внеочередных предсердных комплексов [50] или катетерной аблации зон предсердных ганглионарных сплетений [51]. Однако для оценки эффективности этих методов необходимо проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований, что станет предметом дальнейшего изучения.

Суправентрикулярные тахикардии и тахиаритмии. В настоящее время неустойчивые и устойчивые предсердные тахикардии (синоатриальные и очаговые), реципрокные атриовентрикулярные тахикардии и трепетание предсердий относят к независимым предикторам развития ФП [6]. Поэтому ранняя диагностика и корректная терапия этих аритмий, как с использованием антиаритмических препаратов, так и хирургических методов лечения, включая аблацию, являются ключевыми факторами успешной первичной профилактики ФП [6].

Заключение

Продемонстрировано, что на стадии префибрилляции предсердий риск-стратификация и предикторы ее формирования позволяют оценить потенциальный риск развития этой аритмии, но без определения точных сроков его реализации. Для определения вероятного временного диапазона развития ФП наиболее информативной является модель динамического наблюдения, например путем определения частотного порога индуцирования ФП с помощью чреспищеводной электрокардиостимуляции и/или РІ при выявлении предсердной экстрасистолии. Точность такого прогноза достигает 87% [33–36].

В реальной клинической практике на первой стадии префибрилляции предсердий при индивидуальном подходе и разъяснении пользы комплексной коррекции модифицируемых факторов развития ФП их полное устранение с достижением целевых значений наблюдалось в среднем у 10% пациентов [43]. При сохранении целевых значений модифицируемых факторов формирования ФП на протяжении не менее двух лет частота развития этой аритмии снижалась в три и более раза в сравнении с отсутствием модификации или неполной коррекцией факторов риска [43]. На второй стадии префибрилляции предсердий в качестве первичной профилактики при выявлении высокого риска развития этой аритмии можно использовать медикаментозную антиаритмическую терапию и/или модулированную кинезотерапию, что позволяет в среднем в три раза снизить риск развития этой аритмии в сравнении с отсутствием модификации или неполной коррекцией потенциально модифицируемых факторов риска [35, 43, 44, 46].

Конфликт интересов

Н.Н. Тютелева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Олесин заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Константинова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Тютелева Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9083-8944

Олесин Александр Иосифович, доктор медицинских наук профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7827-1052

Константинова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация, **ORCID** 0000-0003-3350-3088

Author Information Form

Tyuteleva Natalia N., MD, PhD, Assistant at the Department of Advanced Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovsky, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikov” Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9083-8944

Olesin Aleksandr I., PhD, Professor, Department of Advanced Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovsky, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikov” Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7827-1052

Konstantinova Irina V., MD, PhD, Associate Professor at the Department of Advanced Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovsky, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikov” Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3350-3088

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., Давтян К.В., Драпкина О.М. и др.. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594

2. Lane D.A., Skjøth F., Lip G.Y.H., Larsen T.B., Kotecha D. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. J Am Heart Assoc. 2017;6(5):e005155. doi: 10.1161/JAHA.116.005155.

3. Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г., Фомин И.В., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. Кардиология. 2022;62(4):12-19. doi:10.18087/cardio.2022.4.n1997

4. Касимова А.Р., Туфанова О.С., Колбина А.С. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации: динамика за 12 лет. Качественная клиническая практика. 2023;(2):53-58. doi: 10.37489/2588-0519-2023-2-53-58

5. Хубулова Л. Н., Климчук И.Я., Бокерия О.Л. Действительно ли инсульты у женщин с фибрилляцией предсердий происходят чаще и протекают опаснее? Анналы аритмологии. 2022;19(1):39-46. doi: 10.15275/annaritmol.2022.1.6

6. Joglar, J, Chung, M., Armbruster A.L., Benjamin E.J., Chyou J.Y., Cronin E.M., Deswal A., Eckhardt L.L., et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2024;83 (1): 109–279. doi:10.1016/j.jacc.2023.08.017

7. Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L., Akar J., Cabrera J.A., Chen S.A., Chugh S.S., Corradi D., et al. EHRA/HRS/APHRS/ SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. Heart Rhythm. 2017;14 (1): 3–40. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.05.028.

8. Mason F., Pronto J.R.D., Alhussini K., Maack C., Voigt N. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation. Basic Res Cardiol. 2020; 115(6): 72–78. doi: 10.1007/s00395–020-00827–7

9. Medvedev R.Y., Saheed O Afolabi S.O., Daniel G.P., Turner D.G.P., Glukhov A.V. Mechanisms of stretch-induced electro-anatomical remodeling and atrial arrhythmogenesis. J Mol Cell Cardiol. 2024;193(1):11-24. doi: 10.1016/j.yjmcc.2024.05.011.

10. Andersen J.H., Andreasen L., Olesen M.S. Atrial fibrillation-a complex polygenetic disease. Eur J Hum Genet. 2021;29(7):1051-1060. doi: 10.1038/s41431-020-00784-8.

11. Hu Z., Ding L., Yao Y. Atrial fibrillation: mechanism and clinical management. Chin Med J. 2023;136(22):2668-2676. doi: 10.1097/CM9.0000000000002906.

12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5-99. doi:10.14341/omet12714

13. Wang W., Tan J.S., Wang J., Xu W., Bai L., Jin Y., Gao P., Zhang P., Li Y., Yang Y., Liu J. Genetically predicted waist circumference and risk of atrial fibrillation. Chin Med J. 2024;137(1):82-86. doi: 10.1097/CM9.0000000000002775.

14. Al-Kaisey A.M., Parameswaran R., Kalman J.M. Atrial Fibrillation Structural Substrates: Aetiology, Identification and Implications. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2020; 9(3): 113–120. doi: 10.15420/aer.2020.19

15. Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Колбасников С.В., Нилова О.В. Эпикардиальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо. Ожирение и метаболизм. 2020;17(3):316–325. doi:10.14341/omet12614

16. Шалов Р. З., Филатов А.Г. Коморбидная патология и факторы риска у пациентов с фибрилляцией предсердий. Анналы аритмологии. 2023;20(1):43-51. doi 10.15275/annaritmol.2023.1.5

17. Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И., Аракелян М.Г. Механизмы аритмогенеза и факторы риска тромбоэмболических событий у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ИБС. Вестник Российской академии медицинских наук. 2020;75(5):523-531. doi 10.15690/vramn1337

18. Konecny T., Miles W.M. Treating Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: Focus on Substrate, Triggers, and Those Evasive Outcomes. JACC Clin Electrophysiol.2022;8(7):878-881. doi: 10.1016/j.jacep.2022.06.001.

19. Мазур В.В., Мазур Е.С., Баженов Н.Д., Нилова О.В., Николаева Т.О.Эпикардиальный жир и тромбоз ушка левого предсердия у больных персистирующей фибрилляцией предсердий. Ожирение и метаболизм. 2024;21(1):24-30. doi 10.14341/omet13030

20. Бердышева В.А., Ионин В.А., Вакуленко А.С., Шунчева В.В., Бакулин Г.Г., Баранова Е.И. Фибрилляция предсердий и синдром обструктивного апноэ во сне: результаты ретроспективного исследования. Артериальная гипертензия. 2024;30(1):58-69. doi:10.18705/1607-419X-2024-2395.

21. Varma N., Cyqankiewicz I., Terakhia M., Heidbuchel H., Hu Y., Chen L.Y., Couderc J.P., Cronin E.M., et al. 2021 ISHNE/ HRS/EHRA/APHRS collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals. From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society. J Arrhythm. 2021;37(2): 271–319. doi: 10.1002/ joa3.12461

22. Himmelrech J.C.L., Veeler L., Lucassen W.A.M., Schnabel RB, Rienstra M, van Weert HCPM, Harskamp

RE. Prediction models for atrial fibrillation applicable in the community: a systematic review and meta-analysis. Europace. 2020;22(5): 684–694. doi: 10.1093/europace/euaa005

23. Alonso A., Krijthe B.P., Aspelund T., Stepas K.A., Pencina M.J., Moser C.B., Sinner M.F., Sotoodehnia N., et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGEAF consortium. J Am Heart Assoc. 2013;2(2): e000102. doi: 10.1161/JAHA.112.000102 25.

24. Himmelrech J.C.L., Lucassen W.A.M., Harskamp R.E., Aussems C., van Weert H.C.P.M., Nielen M.M.J. CHARGE-AF in a national routine primary care electronic health records database in the Netherlands: validation for 5-year risk of atrial fibrillation and implications for patient selection in atrial fibrillation screening. Open Heart. 2021; 8(1): e001459. doi:10.1136/openhrt-2020–001459

25. Gregory Y.H. L., Skjøth F., Nielsen P.B., Larsen T.B. Evaluation of the C2HEST Risk Score as a Possible Opportunistic Screening Tool for Incident Atrial Fibrillation in a Healthy Population (From a Nationwide Danish Cohort Study). Am J Card. 2020;125(1):48-55. doi:10.1016/j.amjcard.2019.09.034

26. Habib Haybar H., Shirbandi K., Rahim F. C2HEST score for atrial fibrillation risk prediction models: a Diagnostic Accuracy Tests meta-analysis. Egypt Heart J. 2021;73(1):104-112. doi: 10.1186/s43044-021-00230-0.

27. Wu Y., Xie Z., Liang W., Xue R., Wu Z., Wu D., He J, Zhu W, Liu C. Usefulness of CHADS2, R2CHADS2, and CHA2DS2-VASc scores for predicting incident atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction patients. ESC Heart Fail. 2021; 8(2): 1369–1377. doi:10.1002/ ehf2.13217

28. Aizawa Y., Watanabe H., Okumura K. Electrocardiogram (ECG) for the Prediction of Incident Atrial Fibrillation: An Overview. J Atr Fibrillation. 2017;10(4):1724. doi: 10.4022/jafib.1724.

29. Chousou P.A., Chattopadhyay R., Tsampasian V., Vassiliou V.S., Pugh P.J. Electrocardiographic Predictors of Atrial Fibrillation. Med Sci (Basel). 2023;11(2):30. doi: 10.3390/medsci11020030.

30. Rafaqat S., Rafaqat S., Ijaz H. Affiliations expand Role of Biochemical Cardiac Markers in Atrial Fibrillation. J Innov Card Rhythm Manag. 2023;14(10):5611-5621. doi: 10.19102/icrm.2023.14101.

31. Matei L.L., Popescu R.M., Popescu A.C., Bălănescu S.M. Early Echocardiographic Predictors for Atrial Fibrillation Propensity: The Left Atrium Oracle. Rev Cardiovasc Med. 2022;23(6):205. doi: 10.31083/j.rcm2306205

32. Олесин А.И., Литвиненко В.А., Аль-Барбари А.В., Константинова И.В., Смолин З.Ю., Просяникова О.Н. Оценка риска развития фибрилляция предсердий у больных метаболическим синдромом: проспективное исследование. Российский кардиологический журнал, 2014; 12 (116): 25–30. doi:10.15829/1560-4071-2014-12-25-30

33. Олесин А.И., Константинова И.В., Иванов В.С. Больные метаболическим синдромом с внеочередными предсердными комплексами: оценка временного диапазона возникновения фибрилляции предсердий при выявлении потенциального риска ее развития (проспективное исследование). Фундаментальная и клиническая медицина. 2022;7(2):75-83. doi:10.23946/2500-0764-2022-7-2-75-83.

34. Олесин А.И., Константинова И.В. Фармакологическая антиаритмическая терапия и модулированная кинезотерапия как первичная профилактика фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом с преждевременными предсердными комплексами: проспективное исследование. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(1): 17-25. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-1-17-25).

35. Олесин А.И., Константинова И.В. Первичная профилактика фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом: роль коррекции потенциально модифицируемых факторов. Фундаментальная и клиническая медицина. 2021;6(2):103-115. doi:10.23946/2500-0764-2020-6-2-103-115

36. Chung M.K., Eckhardt L.L., Chen L.Y., Ahmed H.M., Gopinathannair R., Joglar J.A., Noseworthy P.A., Pack Q.R., et al. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation . 2020;141(16):e750-e772. doi: 10.1161/CIR.0000000000000748.

37. Isakadze N., Pratik B., Sandesara B., Patel R., Baer J., Isiadinso I., Alonso A., Lloyd M., Sperling L. Life's Simple 7 Approach to Atrial Fibrillation Prevention. J Atr Fibrillation. 2018;11(3): 2051-2058. doi: 10.4022/jafib.2051.

38. O'Keefe E.L., Sturgess J.E., O'Keefe J.H., Gupta S., Lavie C.J. Prevention and Treatment of Atrial Fibrillation via Risk Factor Modification. Am J Cardiol. 2021:160:46-52. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.08.042.

39. Lim M.W., Kalman J.M. The impact of lifestyle factors on atrial fibrillation. J Mol Cell Cardiol . 2024:193:91-99. doi: 10.1016/j.yjmcc.2024.05.015.

40. Chen Y.C., Voskoboinik A., Gerche A., Marwick T.H., McMullen J.R. Prevention of Pathological Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021;77(22):2846-2864. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.012.

41. Matei L.L., Siliste C., Vinereanu D. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation: the Quest for a Personalized Approach. Maedica (Bucur). 2021;16(1): 88–96. doi: 10.26574/maedica.2020.16.1.88

42. Олесин А.И., Константинова И.В., Тютелева Н.Н., Иванов В.С. Коморбидные пациенты с абдоминальным ожирением: возможность использования комплексной коррекции потенциально модифицируемых факторов риска развития фибрилляции предсердий в качестве первичной профилактики этой аритмии (проспективное исследование). Фундаментальная и клиническая медицина. 2024; 9(1):53-63. doi:10.23946/2500-0764-2024-9-1-53-63

43. Zheng Y., Xie Z., Li J., Chen C., Cai W., Dong Y., Xue R., Liu C. Meta-analysis of metabolic syndrome and its individual components with risk of atrial fibrillation in different populations. BMC Cardiovasc Disord. 2021;21(1): 90– 101. doi: 10.1186/s12872–021-01858–1

44. Ahn H. J., Han K.D., Choi E.K., Jung J.H., Kwon S., Lee S.R., Oh S., Lip G.Y.H. Cumulative burden of metabolic syndrome and its components on the risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1): 20–29. doi: 10.1186/s12933–021-01215–8

45. Олесин А.И., Литвиненко В.А., Константинова И.В., Шлапакова А.В. Возможность использования противоаритмических препаратов II класса и модулированной кинезотерапии в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом. Российский кардиологический журнал. 2015;11:75-80. doi:10.15829/1560-4071-2015-11-75-80

46. Мареев Ю.В., Ежов М.В., Виллевальде С.В., Алиева А.С., Обрезан А.Г., Тарасов А.В., Панов А.В., Константинов В.О. и др. Сердечно-сосудистые эффекты применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: позиция омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в Российских и международных рекомендациях. Совет экспертов. Кардиология. 2023;63(2):11-18. doi:10.18087/cardio.2023.2.n2388

47. Trohman R.G., Parikshit H.D.H., Sharma S. Atrial fibrillation: primary prevention, secondary prevention, and prevention of thromboembolic complications: part 1. Front. Cardiovasc. Med. 2023;10(1):1-44. doi:10.3389/fcvm.2023.1060030

48. Lip G.Y.H., Feng Q., Fei Y., Tse Y.K., Wu M.Z., Ren Q.W., Tse H.F., Cheung B.Y., Yiu K.H. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2021 ;20(1):100. doi: 10.1186/s12933-021-01293-8

49. Zhang H.-D., Dien L., Mi L.-J., Zhang A.-K., Zhang K., Jiang Zi.-H., Yu F.Y., Yan X.X., Shen Y.J., Tang M. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention of atrial fibrillation: a systemic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2024;31(7):770-779. doi: 10.1093/eurjpc/zwad356.

50. Riesinger L., Siebermair J., Wakili R. Mapping

strategies and ablation of premature atrial complexes. Herzschrittmacherther Elektrophysiol. 2021;32(1):9-13. doi: 10.1007/s00399-021-00744-9.

51. Вахрушев А.Д., Кондори Леандро Э.И., Коробченко Л.Е., Митрофанова Л.Б., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н. Лазерная катетерная аблация зон предсердных ганглионарных сплетений: влияние на индуцируемость фибрилляции предсердий и оценка риска повреждения пищевода в эксперименте. Вестник аритмологии. 2024;31(2):44-53. doi:10.35336/VA-1209.

REFERENCES

1. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V., Davtyan K.V., Drapkina O.M., et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594 (In Russian)

2. Lane D.A., Skjøth F., Lip G.Y.H., Larsen T.B., Kotecha D. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. J Am Heart Assoc. 2017;6(5):e005155. doi: 10.1161/JAHA.116.005155.

3. Mareev Yu.V., Polyakov D.S., Vinogradova N.G., Fomin I.V., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N., Ageev F.T., Artemjeva E.G., et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. Kardiologiia. 2022;62(4):12-19. doi:10.18087/cardio.2022.4.n1997 (In Russian)

4. Kasimova A.R., Tufanova O.S., Kolbina A.S. Socio-economic burden of atrial fibrillation in the Russian Federation: dynamics over 12 years. High-quality clinical practice.2023;(2):53-58. doi: 10.37489/2588-0519-2023-2-53-58 (In Russian)

5. Khubulova L.N., Klimchuk I.Ya., Bokeria O.L. Are strokes in women with atrial fibrillation more frequent and more dangerous? Annals of Arrhythmology. 2022; 19(1): 39-46. doi: 10.15275/annaritmol.2022.1.6. doi: 10.15275/annaritmol.2022.1.6 (In Russian)

6. Joglar, J, Chung, M., Armbruster A.L., Benjamin E.J., Chyou J.Y., Cronin E.M., Deswal A., Eckhardt L.L., et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2024;83 (1): 109–279. doi:10.1016/j.jacc.2023.08.017

7. Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L., Akar J., Cabrera J.A., Chen S.A., Chugh S.S., Corradi D., et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. Heart Rhythm. 2017;14 (1): 3–40. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.05.028.

8. Mason F., Pronto J.R.D., Alhussini K., Maack C., Voigt N. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation. Basic Res Cardiol. 2020; 115(6): 72–78. doi: 10.1007/s00395–020-00827–7

9. Medvedev R.Y., Saheed O Afolabi S.O., Daniel G.P., Turner D.G.P., Glukhov A.V. Mechanisms of stretch-induced electro-anatomical remodeling and atrial arrhythmogenesis. J Mol Cell Cardiol. 2024;193(1):11-24. doi: 10.1016/j.yjmcc.2024.05.011.

10. Andersen J.H., Andreasen L., Olesen M.S. Atrial fibrillation-a complex polygenetic disease. Eur J Hum Genet. 2021;29(7):1051-1060. doi: 10.1038/s41431-020-00784-8.

11. Hu Z., Ding L., Yao Y. Atrial fibrillation: mechanism and clinical management. Chin Med J. 2023;136(22):2668-2676. doi: 10.1097/CM9.0000000000002906.

12. Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A., Mazurina N.V., Andreeva E.N., Bondarenko I.Z., Gusova Z.R., Dzgoeva F.K., et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines "Management of obesity and its comorbidities". Obesity and metabolism. 2021;18(1):5-99. doi:10.14341/omet12714 (In Russian)

13. Wang W., Tan J.S., Wang J., Xu W., Bai L., Jin Y., Gao P., Zhang P., Li Y., Yang Y., Liu J. Genetically predicted waist circumference and risk of atrial fibrillation. Chin Med J. 2024;137(1):82-86. doi: 10.1097/CM9.0000000000002775.

14. Al-Kaisey A.M., Parameswaran R., Kalman J.M. Atrial Fibrillation Structural Substrates: Aetiology, Identification and Implications. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2020; 9(3): 113–120. doi: 10.15420/aer.2020.19

15. Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D., Kolbasnicov S.V., Nilova O.V. Epicardial obesity and atrial fibrillation: emphasis on atrial fat depot. Obesity and metabolism. 2020;17(3):316–325. doi:10.14341/omet12614 (In Russian)

16. Shalov R. Z., Filatov A. G. Comorbid pathology and risk factors in patients with atrial fibrillation. Annals of Arrhythmology. 2023;20(1):43-51. doi 10.15275/annaritmol.2023.1.5 (In Russian)

17. Golukhova E.Z., Gromova O.I., Bulaeva N.I., Arakelyan M.G. Mechanisms of arrhythmogenesis and risk factors for thromboembolic events in patients with atrial fibrillation without concomitant valvular pathology and coronary heart disease. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(5):523-531. doi 10.15690/vramn1337 (In Russian)

18. Konecny T., Miles W.M. Treating Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: Focus on Substrate, Triggers, and Those Evasive Outcomes. JACC Clin Electrophysi ol.2022;8(7):878-881. doi: 10.1016/j.jacep.2022.06.001.

19. Mazur VV, Mazur E.S., Bazhenov N.D., Nilova O.V., Nikolaeva T.O.Epicardial fat and left atrial appendage thrombosis in patients with persistent atrial fibrillation. Obesity and Metabolism. 2024;21(1):24-30. doi 10.14341/omet13030 (In Russian)

20. Berdysheva V.A., Ionin V.A., Vakulenko A.S., Shuncheva V.V., Bakulin G.G., Baranova E.I. Atrial fibrillation and obstructive sleep apnea syndrome: results of a retrospective study. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2024;30(1):58-69. doi:10.18705/1607-419X-2024-2395. (In Russian)

21. Varma N., Cyqankiewicz I., Terakhia M., Heidbuchel H., Hu Y., Chen L.Y., Couderc J.P., Cronin E.M., et al. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals. From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society. J Arrhythm. 2021;37(2): 271–319. doi: 10.1002/ joa3.12461

22. Himmelrech J.C.L., Veeler L., Lucassen W.A.M., Schnabel RB, Rienstra M, van Weert HCPM, Harskamp RE. Prediction models for atrial fibrillation applicable in the community: a systematic review and meta-analysis. Europace. 2020;22(5): 684–694. doi: 10.1093/europace/euaa005

23. Alonso A., Krijthe B.P., Aspelund T., Stepas K.A., Pencina M.J., Moser C.B., Sinner M.F., Sotoodehnia N., et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGEAF consortium. J Am Heart Assoc. 2013;2(2): e000102. doi: 10.1161/JAHA.112.000102 25.

24. Himmelrech J.C.L., Lucassen W.A.M., Harskamp R.E., Aussems C., van Weert H.C.P.M., Nielen M.M.J. CHARGE-AF in a national routine primary care electronic health records database in the Netherlands: validation for 5-year risk of atrial fibrillation and implications for patient selection in atrial fibrillation screening. Open Heart. 2021; 8(1): e001459. doi:10.1136/openhrt-2020–001459

25. Gregory Y.H. L., Skjøth F., Nielsen P.B., Larsen T.B. Evaluation of the C2HEST Risk Score as a Possible Opportunistic Screening Tool for Incident Atrial Fibrillation in a Healthy Population (From a Nationwide Danish Cohort Study). Am J Card. 2020;125(1):48-55. doi:10.1016/j.amjcard.2019.09.034

26. Habib Haybar H., Shirbandi K., Rahim F. C2HEST score for atrial fibrillation risk prediction models: a Diagnostic Accuracy Tests meta-analysis. Egypt Heart J. 2021;73(1):104-112. doi: 10.1186/s43044-021-00230-0.

27. Wu Y., Xie Z., Liang W., Xue R., Wu Z., Wu D., He J, Zhu W, Liu C. Usefulness of CHADS2, R2CHADS2, and CHA2DS2-VASc scores for predicting incident atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction patients. ESC Heart Fail. 2021; 8(2): 1369–1377. doi:10.1002/ ehf2.13217

28. Aizawa Y., Watanabe H., Okumura K. Electrocardiogram (ECG) for the Prediction of Incident Atrial Fibrillation: An Overview. J Atr Fibrillation. 2017;10(4):1724. doi: 10.4022/jafib.1724.

29. Chousou P.A., Chattopadhyay R., Tsampasian V., Vassiliou V.S., Pugh P.J. Electrocardiographic Predictors of Atrial Fibrillation. Med Sci (Basel). 2023;11(2):30. doi: 10.3390/medsci11020030.

30. Rafaqat S., Rafaqat S., Ijaz H. Affiliations expand Role of Biochemical Cardiac Markers in Atrial Fibrillation. J Innov Card Rhythm Manag. 2023;14(10):5611-5621. doi: 10.19102/icrm.2023.14101.

31. Matei L.L., Popescu R.M., Popescu A.C., Bălănescu S.M. Early Echocardiographic Predictors for Atrial Fibrillation Propensity: The Left Atrium Oracle. Rev Cardiovasc Med. 2022;23(6):205. doi: 10.31083/j.rcm2306205

32. Olesin A.I., Litvinenko V.A., Al-Barbari A.V., Konstantinova I.V., Smolin Z.Yu., Prosynikova O.N. Atrial fibrillation onset risk in patient with metabolic syndrome: prospective study. Russian Journal of Cardiology, 2014; 12 (116): 25–30. doi:10.15829/1560-4071-2014-12-25-30 (In Russian)

33. Olesin A.I., Konstantinova I.V., Ivanov S.V. Patients with metabolic syndrome and premature atrial contractions: predicting the atrial fibrillation onset. Fundamental and Clinical Medicine. 2022;7(2): 75-83. doi:10.23946/2500-0764-2022-7-2-75-83 (In Russian)

34. Olesin A.I., Konstantinova I.V. The possibility of using pharmacological antiarrhythmic therapy and modulated kinesotherapy as a primary prevention of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome and with premature atrial complexes: prospective study. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(1): 17-25. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-1-17-25 (In Russian)

35. Olesin A.I., Konstantinova I.V. Primary prevention of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome: correction of modifiable risk factors. Fundamental and Clinical Medicine. 2021;6(2):103-115. doi:10.23946/2500-0764-2020-6-2-103-115 (In Russian)

36. Chung M.K., Eckhardt L.L., Chen L.Y., Ahmed H.M., Gopinathannair R., Joglar J.A., Noseworthy P.A., Pack Q.R., et al. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation . 2020;141(16):e750-e772. doi: 10.1161/CIR.0000000000000748.

37. Isakadze N., Pratik B., Sandesara B., Patel R., Baer J., Isiadinso I., Alonso A., Lloyd M., Sperling L. Life's Simple 7 Approach to Atrial Fibrillation Prevention. J Atr Fibrillation. 2018;11(3): 2051-2058. doi: 10.4022/jafib.2051.

38. O'Keefe E.L., Sturgess J.E., O'Keefe J.H., Gupta S., Lavie C.J. Prevention and Treatment of Atrial Fibrillation via Risk Factor Modification. Am J Cardiol. 2021:160:46-52. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.08.042.

39. Lim M.W., Kalman J.M. The impact of lifestyle factors on atrial fibrillation. J Mol Cell Cardiol . 2024:193:91-99. doi: 10.1016/j.yjmcc.2024.05.015.

40. Chen Y.C., Voskoboinik A., Gerche A., Marwick T.H., McMullen J.R. Prevention of Pathological Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021;77(22):2846-2864. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.012.

41. Matei L.L., Siliste C., Vinereanu D. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation: the Quest for a Personalized Approach. Maedica (Bucur). 2021;16(1): 88–96. doi: 10.26574/maedica.2020.16.1.88

42. Olesin A.I., Konstantinova I.V., Tyuteleva N.N., Ivanov V.S. Comorbid Patients with Abdominal Obesity and High Risk of Atrial Fibrillation: Correction of Modifiable Risk Factors as a Strategy of Primary Prevention (Prospective Study). Fundamental and Clinical Medicine. 2024;9(1):53-63. doi:10.23946/2500-0764-2024-9-1-53-63 (In Russian)

43. Zheng Y., Xie Z., Li J., Chen C., Cai W., Dong Y., Xue R., Liu C. Meta-analysis of metabolic syndrome and its individual components with risk of atrial fibrillation in different populations. BMC Cardiovasc Disord. 2021;21(1): 90– 101. doi: 10.1186/s12872–021-01858–1

44. Ahn H. J., Han K.D., Choi E.K., Jung J.H., Kwon S., Lee S.R., Oh S., Lip G.Y.H. Cumulative burden of metabolic syndrome and its components on the risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1): 20–29. doi: 10.1186/s12933–021-01215–8

45. Olesin A.I., Litvinenko V.A., Konstantinova I.V., Shlapakova A.V. A possibility to use antiarrhythmic medication from II class and modulated kinesitherapy as primary prevention of atrial fibrillation in metabolic syndrome patients. Russian Journal of Cardiology. 2015;(11):75-80. doi:10.15829/1560-4071-2015-11-75-80 (In Russian)

46. Mareev Yu.V., Ezhov M.V., Villevalde S.V., Alieva A.S., Obrezan A.G., Tarasov A.V., Panov A.V., Konstantinov V.O., et al. Cardiovascular effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids: position of omega-3 polyunsaturated fatty acids in Russian and international guidelines. Council of Experts. Kardiologiia. 2023;63(2):11-18. doi:10.18087/cardio.2023.2.n2388 (In Russian)

47. Trohman R.G., Parikshit H.D.H., Sharma S. Atrial fibrillation: primary prevention, secondary prevention, and prevention of thromboembolic complications: part 1. Front. Cardiovasc. Med. 2023;10(1):1-44. doi:10.3389/fcvm.2023.1060030

48. Lip G.Y.H., Feng Q., Fei Y., Tse Y.K., Wu M.Z., Ren Q.W., Tse H.F., Cheung B.Y., Yiu K.H. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2021 ;20(1):100. doi: 10.1186/s12933-021-01293-8

49. Zhang H.-D., Dien L., Mi L.-J., Zhang A.-K., Zhang K., Jiang Zi.-H., Yu F.Y., Yan X.X., Shen Y.J., Tang M. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention of atrial fibrillation: a systemic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2024;31(7):770-779. doi: 10.1093/eurjpc/zwad356.

50. Riesinger L., Siebermair J., Wakili R. Mapping strategies and ablation of premature atrial complexes. Herzschrittmacherther Elektrophysiol. 2021;32(1):9-13. doi: 10.1007/s00399-021-00744-9.

51. Vakhrushev A.D., Condori Leandro E.I., Korobchenko L.E., Mitrofanova L.B., Lebedev D.S., Mikhailov E.N. Laser catheter ablation of atrial zones with ganglionated plexi: impact on atrial fibrillation inducibility and the risk of esophageal damage in experimental settings. Journal of Arrhythmology. 2024;31(2):44-53. doi:10.35336/VA-1209 (In Russian)

Для цитирования: *Тютелева Н.Н., Олесин А.И., Константинова И.В. Фибрилляция предсердий: оценка риска развития и принципы первичной профилактики. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 200-210. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-200-210*

To cite: *Tuteleva N.N., Olesin A.I., Kostantinova I.V. Atrial fibrillation: risk assessment and principles of primary prevention. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 200-210. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-200-210*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-2-211-218
ONLINE

ТРОМБЭКТОМИЯ ИЗ ПРАВОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ МАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ИЗ МИНИ-ДОСТУПА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.В. Чернявский, Р.Н. Комаров, А.Н. Дзюндзя, Б.М. Тлисов, М.И. Щеглов, Г.О. Исаев, О.О. Огнев, Г.А. Ульянов, А.А. Лопаткина, С.С. Казакова

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

Основные положения

• Тромбоэмболия легочной артерии – жизнеугрожающее осложнение, нередко обусловленное вмешательством на сердце и сосудах. В описанном нами случае у пациента 60 лет после множественного коронарного шунтирования из мини-доступа по данным МСКТ-ангиографии был диагностирован тромбоз легочной артерии. Выполнены тромбэктомия из правой легочной артерии в условиях искусственного кровообращения и кровяной кардиоплегии по методике Калафиоре, тромбэктомия из общей бедренной, общей подвздошной и большой подкожной вен слева, кроссэктомия. Динамическое наблюдение, стабилизация и улучшение состояния пациента продемонстрировали эффективность выбранных метода диагностики и стратегии лечения.

Резюме

Массивная тромбоэмболия легочной артерии представляет собой серьезное жизнеугрожающее осложнение, возникающее вследствие сердечно-сосудистых операций. В клиническом случае описана тактика лечения пациента 60 лет, перенесшего множественное аортокоронарное шунтирование из мини-доступа. Возникшая в послеоперационном периоде массивная ТЭЛА потребовала «открытого» симультанного хирургического пособия в объеме тромбэктомии из правой легочной артерии в условиях искусственного кровообращения, тромбэктомии из общей бедренной, подвздошной и большой подкожной вен, кроссэктомии. Мы также считаем обоснованным применение одномоментного подхода с целью снижения риска рецидивирующей ТЭЛА, развития легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности в отдаленном периоде. Данный клинический случай демонстрирует успешное одномоментное хирургическое лечение массивной ТЭЛА из двух бассейнов после миниинвазивного множественного коронарного шунтирования.

Ключевые слова Тромбоэмболия легочной артерии • Тромбэктомия • Коронарное шунтирование • Мини-доступ

Поступила в редакцию: *14.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *15.11.2024;* ***принята к печати:*** *19.12.2024*

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

THROMBECTOMY OF THE RIGHT PULMONARY ARTERY AFTER MASSIVE PE IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN A PATIENT WITH MICSCABG: A CASE REPORT

S.V. Chernyavskiy, R.N. Komarov, A.N. Dzyundzya, B.M. Tlisov, M.I. Tcheglov, G.O. Isaev, O.O. Ognev, G.A. Ulyanov, A.A. Lopatkina, S.S. Kazakova

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

Highlights

• Pulmonary embolism is a life–threatening complication caused by surgery on the heart and blood vessels. This case report describes a case of a 60-year-old patient diagnosed with pulmonary artery

Для корреспонденции: *Георгий Александрович Ульянов, ulgeorgij@yandex.ru; адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991*
Corresponding author: *Georgiy A. Ulyanov, ulgeorgij@yandex.ru; address: 8, Trubetskaya St., bld. 2, Moscow, Russian Federation, 119991*

thrombosis after minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting according to MSCT angiography. Thrombectomy of the right pulmonary artery was performed with cardiopulmonary bypass and Calafiore cardioplegia along with thrombectomy of the common femoral, common iliac and large subcutaneous veins on the left, and crossectomy. Constant monitoring, stabilization and improvement of the patient's condition demonstrated the effectiveness of the selected diagnostic method and treatment strategy.

Abstract

Massive pulmonary embolism (PE) is a serious life-threatening complication in the postoperative period of cardiovascular surgery. This case describes the treatment strategy in a 60-year-old patient after minimally invasive multiple coronary artery bypass grafting. The massive PE that occurred in the postoperative period required simultaneous open surgery – thrombectomy of the right pulmonary artery with cardiopulmonary bypass and thrombectomy of the vena femoralis communis (VFC), vena saphena magna (VSM), and crossectomy. One-stage approach is justified in order to reduce the risk of recurrent PE, pulmonary hypertension and right ventricular failure in the long-term period. This clinical case demonstrates successful one-stage surgical treatment of massive PE using two different vessels after minimally invasive cardiac surgery - multiple coronary artery bypass grafting (MICSCABG).

Keywords Thrombectomy • PE • MICSCABG

Received: *14.10.2024;* ***received in revised form:*** *15.11.2024;* ***accepted:*** *19.12.2024*

Список сокращений

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Миниинвазивное множественное коронарное шунтирование имеет ряд преимуществ в сравнении с полной стернотомией. При миниторакотомии снижается риск осложнений, в частности кровотечения и тромбоэмболии (5,5 против 7,9% при стернотомии) [1, 2], и послеоперационной смертности (5,6 против 11,3% соответственно) [3, 4].

Хотя случаи тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после аортокоронарного шунтирования являются редкими, они возможны и встречаются, по разным данным, с частотой 0,4–9,5%, при этом средний показатель составляет 3,4% [5]. ТЭЛА занимает третье место среди причин смерти в России и мире, уступая ишемической болезни сердца и острому нарушению мозгового кровообращения [6–8]. Острый характер течения заболевания и неспецифичность развития симптомов определяют необходимость оперативной постановки диагноза и своевременной тактики лечения.

Хирургическое вмешательство и оставление культи большой подкожной вены после забора аутовенозного кондуита увеличивают риск развития тромбоза глубоких вен и ТЭЛА [6]. Повреждение эндотелия, замедление кровотока и повышение свертываемости крови являются ключевыми механизмами, лежащими в основе тромбоза [9]. Ранние диагностические признаки ТЭЛА включают одышку, цианоз, тахипноэ, острые плевральные боли и кровохарканье [10].

В статье представлен случай успешного хирургического лечения массивной тромбоэмболии легочной артерии, обусловленной миниинвазивным коронарным шунтированием.

Описание клинического случая

Пациент А., 60 лет, госпитализирован в кардиохирургическое отделение клиники сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России с жалобами на дискомфорт и боли за грудиной с иррадиацией в левую руку.

Из анамнеза известно, что пациент длительное время страдал гипертонической болезнью с максимальным повышением артериального давления до 160/90 мм рт. ст. Получал регулярную антигипертензивную терапию, на фоне которой регистрировались целевые показатели артериального давления. Сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения и язвенная болезнь желудка в анамнезе не обнаружены.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) на момент поступления: гипоакинезия миокарда на уровне верхушечного и частично медиального сегментов межжелудочковой перегородки и большинства верхушечных сегментов левого желудочка; дилатация и гипертрофия левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка – 46%. Грубой капанной патологии не выявлено. Расчетное систолическое давление легочной артерии – 45 мм рт. ст.

По данным коронарографии: ствол левой коронарной артерии без значимого стенозирования. Передняя межжелудочковая артерия: окклюзия в проксимальной трети, дистальные сегменты заполняются по внутри- и межсистемным коллатералям. Диагональная ветвь: стеноз в проксимальной трети (70%). Огибающая ветвь, правая коронарная артерия: гемодинамически значимых стенозов не выявлено. По данным ЭхоКГ определено восстановление фракции выброса левого желудочка до 54%, зоны гипо- и акинеза не изменились.

22 января 2024 г. выполнено аутовенозное аорто-коронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии, диагональной ветви на работающем сердце, без применения искусственного кровообращения, через левостороннюю миниторакотомию. Ночью 8 февраля 2024 г. пациент внезапно отметил резкое ухудшение самочувствия, стал предъявлять жалобы на появление одышки в покое, усиливавшейся в положении лежа. При физикальном осмотре отмечены цианоз кожных покровов, снижение сатурации до 75%. Положение пациента – вынужденное: сидел в кровати свесив ноги. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием определена массивная ТЭЛА основного ствола правой легочной артерии (рис. 1, 2).

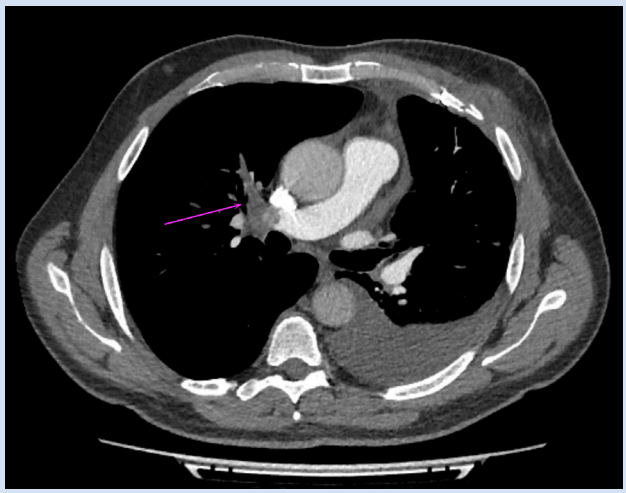


Рисунок 1. Тромботические массы в общей легочной артерии справа
Figure 1. Thrombotic masses in the right common pulmonary artery

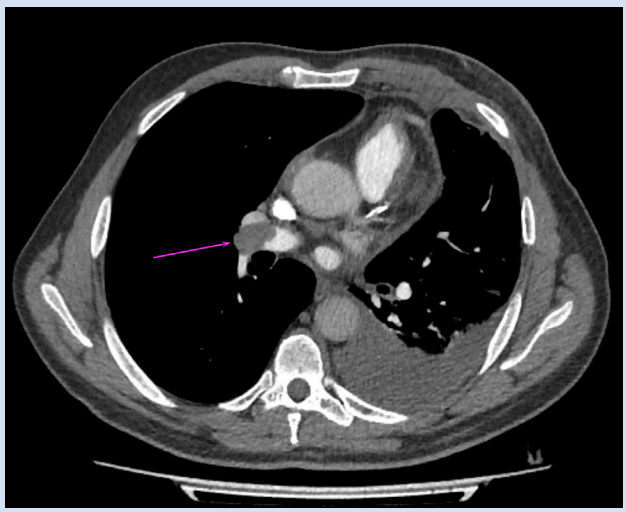


Рисунок 2. Тромботические массы, распространяющиеся на долевые и сегментарные артерии
Figure 2. Thrombotic masses spreading to lobular and segmental arteries

По данным ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей установлен тромбоз культи большой подкожной вены с распространением на общую бедренную и наружную подвздошную вены (рис. 3).

8 февраля 2024 г. выполнены срочная тромбэктомия из правой легочной артерии в условиях искусственного кровообращения и кровяной кардиоплегии по методике Калафиоре, тромбэктомия из общей бедренной, общей подвздошной и большой подкожной вен, кроссэктомия.

Проведена срединная стернотомия. Вскрыт перикард. При ревизии отмечены спаечный процесс в полости перикарда, пульсация шунтов. Системный гепарин. После наложения кисетных швов подключение аппарата искусственного кровообращения по схеме «восходящая аорта – полые вены», установка дренажа левого желудочка через верхнюю правую легочную вену. Пережата аорта, полые вены. Кардиоплегия по методике Калафиоре в корень аорты. Асистолия. В условиях нормотермии начато выделение правой легочной артерии, артерия взята на держалки проксимальнее и дистальнее предполагаемого места артериотомии. Артериотомия. При ревизии определены свежие тромботические массы, почти полностью обтурирующие просвет правой легочной артерии с распространением на сегмен-

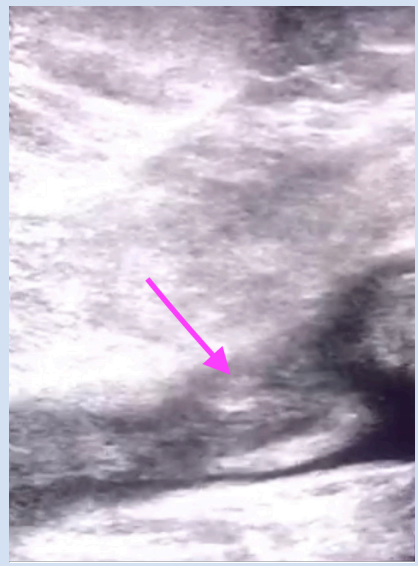


Рисунок 3. Тромб в просвете культи большой подкожной вены с распространением на общую бедренную и наружную подвздошную вены
Figure 3. Thrombus in the lumen of the vena saphena magna stump with extension to the vena femoralis communis and vena iliaca externa

тарные ветви. Выполнена тромбэктомия. Тромб извлечен единым блоком. При визуальном контроле остаточные тромботические массы в просвете легочной артерии не установлены. Выполнено ушивание артериотомии непрерывным обвивным швом нитью пролен 5/0. После профилактики воздушной и материальной эмболии сердечная деятельность была восстановлена (рис. 4).

Одномоментно с основным этапом второй операционной бригадой выполнен доступ в области скарповского треугольника слева, выделено сафенофеморальное соустье, выполнена тромбэктомия из просвета общей бедренной, общей подвздошной и большой подкожной вен. Проведена кроссэктомия.

Состояние после операции стабильное. Пациент переведен в отделение кардиохирургии в первые сутки. Отмечена положительная динамика в виде нарастания сатурация на атмосферном воздухе до 95–96% и отсутствия клинических проявлений дыхательной недостаточности. После выписки пациенту назначены апиксабан (2,5 мг 2 раза в сутки) и клопидогрел (75 мг 1 раз в сутки) с контролем общего и клинического анализа крови, коагулограммы один раз в месяц в течение полугода.

Обсуждение

ТЭЛА характеризуется высоким уровнем летальности и занимает одно из ведущих мест среди причин смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы. Хирургическая радикальная тромбэктомия центральной локализации при массивной ТЭЛА в ранние сроки позволяет снизить развитие легочной гипертензии и предотвратить правожелудочковую недостаточность в отдаленном периоде [11, 12].

Предполагается, что безопасное выполнение данных вмешательств возможно в условиях нормотермии, а кровяная кардиоплегия обеспечивает надежную защиту миокарда и сухое операционное поле [13–15]. Наиболее малотравматичным методом лечения ТЭЛА является системный тромболизис, однако данный подход противопоказан при недавних обширных хирургических вмешательствах. Противопоказанием к выполнению системного тромболизиса в описанном нами случае послужило недавнее миниинвазивное множественное коронарное шунтирование.

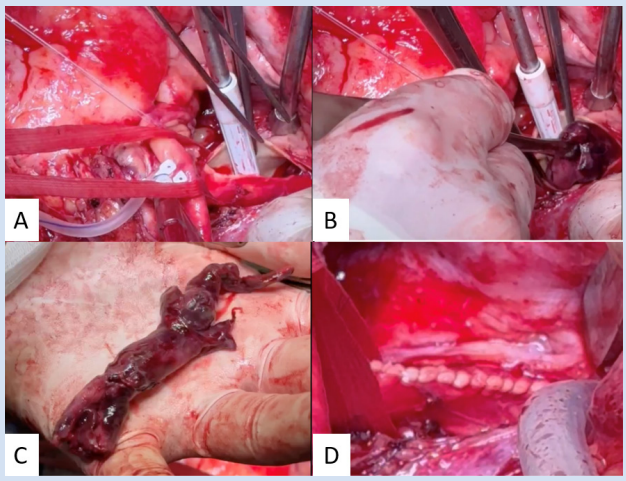


Рисунок 4. Вскрыт просвет правой легочной артерии (*A*); выполнена тромбэктомия из правой легочной артерии (*B*); вид тромба (*C*); вид артериотомии после ушивания нитью пролен 5/0 (*D*)

Figure 4. *A* – lumen of the right pulmonary artery opened; *B* – thrombectomy of the right pulmonary artery performed; *C* – view of the thrombus; *D* – view of the arteriotomy after suturing it with prolene 5/0 thread

Следует отметить, что на сегодняшний момент в современной литературе представлено недостаточное количество данных, позволяющих сравнить эффективность тромболизисной терапии и хирургической тромбэктомии. Вместе с тем хирургический метод лечения демонстрирует низкий уровень послеоперационной смертности при данном состоянии (2,59%) [16–18]. В ряде исследований продемонстрировано успешное применение эндоваскулярных технологий в лечении такого тяжелого осложнения, как ТЭЛА. Однако эндоваскулярные методы имеют определенные ограничения и связаны с редкими, но фатальными осложнениями, такими как перфорация легочной артерии, сопровождающаяся кровохарканьем и тампонадой [19].

Немаловажное значение в профилактике послеоперационной ТЭЛА имеют эластическая компрессия вен нижних конечностей и профилактическая антикоагулянтная терапия [20]. Также необходимо отметить роль антикоагулянтной терапии при лечении массивной ТЭЛА. С учетом данных клинических исследований можно заключить, что медикаментозная тактика способствует сокращению частоты развития рецидивирующей тромбоэмболии [6, 20]. Так, антикоагулянтная терапия может быть рекомендована в течение 3–6 мес. после ТЭЛА с целью снижения риска развития рецидива [20].

В описанном нами случае оправдан подход, заключавшийся в устранении субстрата эмболии посредством одномоментного вмешательства – тромбэктомии из легочной артерии в сочетании с тромбэктомией из общей бедренной, общей подвздошной и большой подкожной вен, а также кроссэктомией. Целью данного вмешательства явилось снижение развития риска рецидивирующей ТЭЛА. Эффективность лечения у данной когорты пациентов в значительной степени обусловлена ранней постановкой диагноза и своевременным дообследованием (мультиспиральная компьютерная томография с контрастом, ЭхоКГ, ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей) [10].

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует возможность выбора и эффективность симультанного хирургического лечения массивной ТЭЛА при соответствующих показаниях. Пациен-

там, перенесшим кардиохирургическую операцию, при развитии в раннем послеоперационном периоде такого осложнения, как массивная ТЭЛА, может быть рассмотрено проведение «открытого» хирургического вмешательства с одномоментной тромбэктомией из двух сосудистых бассейнов.

Конфликт интересов

С.В. Чернявский заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.Н. Комаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Дзюндзя заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.М. Тлисов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.И. Щеглов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.О. Исаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.О. Огнев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.А. Ульянов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Лопаткина заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.С. Казакова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Чернявский Станислав Вячеславович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург, заведующий кардиохирургическим отделением университетской клинической больницы № 1, ассистент кафедры факультетской хирургии №1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1564-9182

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

Дзюндзя Андрей Николаевич, врач – сердечно-сосудистый хирург университетской клинической больницы № 1, ассистент кафедры факультетской хирургии № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1133-8106

Тлисов Борис Магометович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии университетской клинической больницы № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4094-8771

Исаев Георгий Олегович, ассистент кафедры факультетской хирургии № 1, врач-кардиолог университетской клинической больницы № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4871-8797

Щеглов Максим Игоревич, кандидат медицинских наук врач-хирург университетской клинической больницы № 1

Author Information Form

Chernyavsky Stanislav V., PhD, Cardiovascular Surgeon, Head of the Cardiac Surgery Department, University Clinical Hospital No. 1, Assistant of the Department of Intermediate Surgery No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7381-7925

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

Dzyundzya Andrei N., Cardiovascular Surgeon, University Clinical Hospital No. 1, Assistant of the Department of Intermediate Surgery No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1133-8106

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

Isaev Georgy O., Assistant at the Department of Advanced Surgery No. 1, Cardiologist at the University Clinical Hospital No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4871-8797

Shcheglov Maxim I., PhD, Surgeon at the University Clinical Hospital No. 1, Federal State Autonomous Educational

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5071-3269

Огнев Олег Олегович, кандидат медицинских наук, доцент ассистент кафедры факультетской хирургии № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9305-2250

Ульянов Георгий Александрович, ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии университетской клинической больницы № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-7082-1990

Лопаткина Анастасия Александровна, врач – анестезиолог-реаниматолог университетской клинической больницы № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8524-7886

Казакова Софья Сергеевна, врач – анестезиолог-реаниматолог университетской клинической больницы № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-7023-2387

Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5071-3269

Ognev Oleg O., PhD, Associate Professor, Assistant of the Department of Intermediate Surgery No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9305-2250

Ulyanov Georgy A., Resident at the Department of Cardiovascular Surgery, University Clinical Hospital No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-7082-1990

Lopatkina Anastasia A., Anesthesiologist and Intensive Care Physician at the University Clinical Hospital No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8524-7886

Kazakova Sofia S., Anesthesiologist and Intensive Care Physician at the University Clinical Hospital No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-7023-2387

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Гудымович В.Г., Василашко В.И. Правосторонняя переднебоковая торакотомия — щадящий доступ к сердцу: суждение на основе полувекового опыта. Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2021;16(4):21-29. doi:10.25881/20728255_2021_16_4_212

2. Шамрин Ю.Н., Майдуров Ю.А., Налимов К.А., Бондарь В.Ю., Горбатиков К.В., Ляпунова Ю.Ф., Ким М.В., Шиганцов Д.С. Переднебоковая правосторонняя торакотомия как альтернативный доступ при операциях по поводу врожденных пороков сердца. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(2):59 63.

3. Лысенко А.В., Леднев П.В., Салагаев Г.И., Маркина А.Д., Белов Ю.В. Сравнительный анализ результатов кардиохирургических операций через срединную стернотомию и правостороннюю торакотомию. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(4):314-319. doi: 10.17116/kardio202114041314

4. Kim D.C., Chee H.K., Song M.G., Shin J.K., Kim J.S., Lee S.A., Park J.B. Comparative analysis of thoracotomy and sternotomy approaches in cardiac reoperation. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;45(4):225-9. doi: 10.5090/kjtcs.2012.45.4.225.

5. Yu H.Y., Bai Y.P., Song X.C., Miao F., Guo X.L., Wang X., Su W.L. Factors Associated with Acute Pulmonary Embolism in Patients with Hypoxia After off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Case-Control Study. J Multidiscip Healthc. 2024;17:573-583. doi: 10.2147/JMDH.S447534..

6. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., Huisman M.V., Humbert M., et al. ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405..

7. Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):103-108. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-103-108

8. Загайнов В.Е., Медведев А.П., Айвазьян С.А., Серегин А.А., Пичугин В.В., Бельский В.А., Заречнова Н.В., Зайцев А.И. Хирургическое лечение тромбоэмболии легочной артерии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013;(11):63-66.

9. Яшин С.С., Исакова Н.В., Шатунова Е.П., Юнусова Ю.Р., Шувалова Т.В., Ларина Т.В., Копаева Н.А., Макарова В.И. Патогенетические особенности тромбоэмболии легочной артерии. Современные проблемы науки и образования.2020; 5: .doi: 10.17513/SPNO.30169.

10. Тромбоэмболия лёгочной артерии. Классическая диагностика, новейшие методы профилактики и лечения: руководство для врачей / под общей ред. Л.С. Кокова. М.: РАН, 2022. с. 378.

11. Jolly M., Phillips J. Pulmonary Embolism: Current Role of Catheter Treatment Options and Operative Thrombectomy. Surg Clin North Am. 2018;98(2):279-292. doi: 10.1016/j.suc.2017.11.009.

12. Чернявский А. М., Едемский А. Г., Чернявский М. А., Ефименко В. Г., Таркова А. Р., Иванов С. Н. Эффективность операции тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в зависимости от степени легочной гипертензии и длительности заболевания. Кардиология. 2016;56(5):56-59. doi: 10.18565/cardio.2016.5.56-59

13. Chen Y.F., Lin Y.T. Comparison of blood cardioplegia to electrolyte cardioplegia on the effectiveness of preservation of right atrial myocardium: mitochondrial morphometric study. Ann Thorac Surg. 1985;39(2):134-8. doi: 10.1016/s0003-4975(10)62552-0.

14. Guru V., Omura J., Alghamdi A.A., Weisel R., Fremes S.E. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. Circulation. 2006;114(1 Suppl):I331-8.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001644..

15. Boening A., Hinke M., Heep M., Boengler K., Niemann B., Grieshaber P. Cardiac surgery in acute myocardial infarction: crystalloid versus blood cardioplegia - an experimental study. J Cardiothorac Surg. 2020;15(1):4. doi: 10.1186/s13019-020-1058-9.

16. Pasrija C., Shah A., George P., Mohammed I., Brigante F.A., Ghoreishi M., Jeudy J., Taylor B.S., Gammie J.S., Griffith B.P., Kon Z.N. Peripheral Distribution of Thrombus Does Not Affect Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy. Ann Thorac Surg. 2018;106(3):778-783. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.02.079.

17. QiMin W., LiangWan C., DaoZhong C., HanFan Q., ZhongYao H., XiaoFu D., XueShan H., Feng L., HuaBin C. Clinical outcomes of acute pulmonary embolectomy as the first-line treatment for massive and submassive pulmonary embolism: a single-centre study in China. J Cardiothorac Surg. 2020;15(1):321. doi: 10.1186/s13019-020-01364-z.

18. Pasrija C., Kronfli A., Rouse M., Raithel M., Bittle G.J., Pousatis S., Ghoreishi M., Gammie J.S., Griffith B.P., Sanchez P.G., Kon Z.N. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: A single-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155(3):1095-1106.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.139.

19. Vyas V., Sankari A., Goyal A. Acute Pulmonary Embolism. In: StatPearls. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing, 2024. Available at:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560551/ (accessed 2024 Feb 28).

20. Ortel T.L., Neumann I., Ageno W., Beyth R., Clark N.P., Cuker A., Hutten B.A., Jaff M.R., et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020;4(19):4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.

REFERENCES

1. Shevchenko Yu.L., Matveev S.A., Gudymovich V.G., Vasilashko V.I. Right anterolateral thoracotomy — gentle access to the heart: judgment based on half a century of experience. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical

Center. 2021;16(4):21-29. doi:10.25881/20728255_2021_16_4_212 (In Russan)

2. Shamrin Iu.N., Maĭdurov Iu.A., Nalimov K.A., Bondar' V.Iu., Gorbatikov K.V., Liapunova Iu.F., Kim M.V., Shigantsov D.S. Anterolateral right-sided thoracotomy as a alternative access in surgery for congenital heart defects. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2014;7(2):59 63. (In Russian)

3. Lysenko A.V., Lednev P.V., Salagaev G.I., Markina A.D., Belov Yu.V. Comparative analysis of the results of cardiac surgery via median sternotomy and right-sided thoracotomy. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2021;14(4):314 319. doi: 10.17116/kardio202114041314 (In Russian)

4. Kim D.C., Chee H.K., Song M.G., Shin J.K., Kim J.S., Lee S.A., Park J.B. Comparative analysis of thoracotomy and sternotomy approaches in cardiac reoperation. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;45(4):225-9. doi: 10.5090/kjtcs.2012.45.4.225.

5. Yu H.Y., Bai Y.P., Song X.C., Miao F., Guo X.L., Wang X., Su W.L. Factors Associated with Acute Pulmonary Embolism in Patients with Hypoxia After off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Case-Control Study. J Multidiscip Healthc. 2024;17:573-583. doi: 10.2147/JMDH.S447534..

6. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., Huisman M.V., Humbert M., et al. ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405..

7. Nikulina N.N., Terekhovskaya Yu.V. Epidemiology of pulmonary embolism in today's context: analysis of incidence, mortality and problems of their study. Russian Journal of Cardiology. 2019;(6):103-108. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-103-108 (In Russian)

8. Zagaĭnov V.E., Medvedev A.P., Aĭvaz'ian S.A., Seregin A.A., Pichugin V.V., Belsky V.A., Zarechnova N.V., Zaĭtsev A.I. Surgical treatment of the pulmonary embolism. .Pirogov Russian Journal of Surgery. 2013;(11):63 66. (In Russian)

9. Yashin S.S., Isakova N.V., Shatunova E.P., Yunusova Yu.R., Shuvalova T.V., Larina T.V., Kopaeva N.A., Makarova V.I. Pathogenetic features of pulmonary embolism. Modern problems of science and education. 2020; 5: .doi: 10.17513/SPNO.30169. (In Russian)

10. Pulmonary embolism. Classical diagnostics, the latest methods of prevention and treatment. Physician's Guide. Edit. Kokov L.S. Moscow: RAS, 2022. (In Russian)

11. Jolly M., Phillips J. Pulmonary Embolism: Current Role of Catheter Treatment Options and Operative Thrombectomy. Surg Clin North Am. 2018;98(2):279-292. doi: 10.1016/j.suc.2017.11.009.

12. Chernyavskiy A.M., Edemskiy A.G., Chernyavskiy M.A., Efimenko V.G., Tarkova A.R., Ivanov S.N. Efficiency of Operation Trombendarterektomy From Pulmonary Artery Branches Depending on the Degree of Pulmonary Hypertension and Duration of Disease. Kardiologiia. 2016;56(5):56-59. doi: 10.18565/cardio.2016.5.56-59 (In Russian)

13. Chen Y.F., Lin Y.T. Comparison of blood cardioplegia to electrolyte cardioplegia on the effectiveness of preservation of right atrial myocardium: mitochondrial morphometric study. Ann Thorac Surg. 1985;39(2):134-8. doi: 10.1016/s0003-4975(10)62552-0.

14. Guru V., Omura J., Alghamdi A.A., Weisel R., Fremes S.E. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. Circulation. 2006;114(1 Suppl):I331-8.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001644..

15. Boening A., Hinke M., Heep M., Boengler K., Niemann B., Grieshaber P. Cardiac surgery in acute myocardial infarction: crystalloid versus blood cardioplegia - an experimental study. J Cardiothorac Surg. 2020;15(1):4. doi: 10.1186/s13019-020-1058-9.

16. Pasrija C., Shah A., George P., Mohammed I., Brigante F.A., Ghoreishi M., Jeudy J., Taylor B.S., Gammie J.S., Griffith B.P., Kon Z.N. Peripheral Distribution of Thrombus Does Not Affect Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy. Ann Thorac Surg. 2018;106(3):778-783. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.02.079.

17. QiMin W., LiangWan C., DaoZhong C., HanFan Q., ZhongYao H., XiaoFu D., XueShan H., Feng L., HuaBin C. Clinical outcomes of acute pulmonary embolectomy as the first-line treatment for massive and submassive pulmonary embolism: a single-centre study in China. J Cardiothorac Surg. 2020;15(1):321. doi: 10.1186/s13019-020-01364-z.

18. Pasrija C., Kronfli A., Rouse M., Raithel M., Bittle G.J., Pousatis S., Ghoreishi M., Gammie J.S., Griffith B.P., Sanchez P.G., Kon Z.N. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: A single-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155(3):1095-1106.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.139.

19. Vyas V., Sankari A., Goyal A. Acute Pulmonary Embolism. In: StatPearls. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing, 2024. Available at:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560551/ (accessed 2024 Feb 28).

20. Ortel T.L., Neumann I., Ageno W., Beyth R., Clark N.P., Cuker A., Hutten B.A., Jaff M.R., et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020;4(19):4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.

Для цитирования: *Чернявский С.В., Комаров Р.Н., Дзюндзя А.Н., Тлисов Б.М., Щеглов М.И., Исаев Г.О., Огнев О.О., Ульянов Г.А., Лопаткина А.А., Казакова С.С. Тромбэктомия из правой легочной артерии при массивной тромбоэмболии легочной артерии в раннем периоде после коронарного шунтирования из мини-доступа: клинический случай. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2): 211-218. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-211-218*

To cite: *Chernyavskiy S.V., Komarov R.N., Dzyundzya A.N., Tlisov B.M., Tcheglov M.I., Isaev G.O., Ognev O.O., Ulyanov G.A., Lopatkina A.A., Kazakova S.S. Thrombectomy of the right pulmonary artery after massive PE in the early postoperative period in a patient with MICSCABG: a case report. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(2): 211-218. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-211-218*