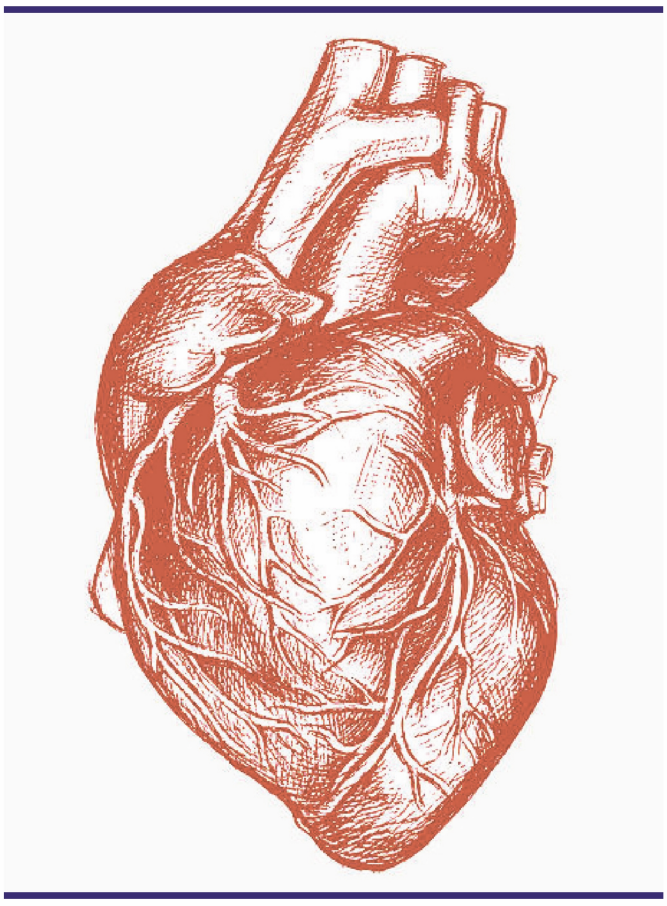
ISSN 2306-1278 (Print)
ISSN 2587-9537 (Online)
DOI 10.17802/2306-1278

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

Том XIV • 3/2025

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

Научно-практический рецензируемый журнал
3/2025

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

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
д-р мед. наук, проф. 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 (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)
чл.-корр. РАН 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
3/2025

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

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

PUBLISHING EDITOR
PhD, Prof. 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 (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)
RAS cor. member 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)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE		
Т.Г. Нонка, Е.В. Лебедева, А.Н. Репин Инсомния и нарушение вариабельности ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца и депрессивными расстройствами	**6**	**T.G. Nonka, E.V. Lebedeva, A.N. Repin** Insomnia and disorders in heart rate variability in patients with coronary heart disease combined with depressive disorders
А.Н. Сумин Комментарий к статье Т.Г. Нонка и соавт.	**14**	**A.N. Sumin** Comment to the article T.G. Nonka et al.
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ CARDIOVASCULAR SURGERY / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
И.В. Тарасова, Д.С. Куприянова, А.С. Соснина, И.Д. Сырова, О.А. Трубникова, Р.С. Тарасов Нейрофизиологические показатели у пациентов после транскатетерной имплантации аортального клапана: влияние длительности вмешательства	**16**	**I.V. Tarasova, D.S. Kupriyanova, A.S. Sosnina, I.D. Syrova, O.A. Trubnikova, R.S. Tarasov** Impact of duration of transcatheter aortic valve implantation on neurophysiological outcomes of patients after the intervention
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
М.Ю. Ханова, Е.О. Кривкина, Е.А. Сенокосова, А.В. Синицкая, В.Г. Матвеева, А.В. Миронов, Л.В. Антонова Морфогенетические особенности ремоделирования биодеградируемых сосудистых протезов в зависимости от их функциональной составляющей	**27**	**M.Yu. Khanova, E.O. Krivkina, E.A. Senokosova, A.V. Sinitskaya, V.G. Matveeva, A.V. Mironov, L.V. Antonova** Morphogenetic features of remodeling of biodegradable vascular grafts depending on their functional component
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY / INTENSIVE CARE		
А.М. Бойко, Н.О. Каменщиков, Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко, М.Л. Дьякова, А.М. Гусакова, Д.С. Панфилов, Б.Н. Козлов Влияние периоперационной доставки оксида азота на нитрозильный стресс и опосредованное локальной активацией воспаление тубулярное повреждение почек при операциях HEMIARCH	**40**	**A.M. Boyko, N.O. Kamenshchikov, Yu.K. Podoksenov, J.S. Svirko, M.L. Diakova, A.M. Gusakova, D.S. Panfilov, B.N. Kozlov** Effect of perioperative nitric oxide delivery on nitrosyl stress and local inflammation-mediated tubular kidney injury during HEMIARCH surgery
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS		
М.Н. Егорихина, Ю.П. Рубцова, И.Н. Чарыкова, Д.Д. Линькова, Е.А. Фарафонтова, Е.А. Левичева, Д.Я. Алейник Способ определения жизнеспособности мезенхимальных стволовых клеток в составе тканеинженерных конструктов в процессе регенерации: экспериментальное обоснование эффективности	**51**	**M.N. Egorikhina, Yu.P. Rubtsova, I.N. Charykova, D.D. Linkova, E.A. Farafontova, E.A. Levicheva, D.Ya. Aleinik** Method for determining the viability of mesenchymal stem cells in tissue-engineered structures during regeneration – experimental substantiation of efficiency
ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS		
Е.В. Арзуманянц, Н.В. Перова, И.А. Довжик, В.И. Севастьянов Достоверность нормативных значений предельно допустимых концентраций потенциально опасных веществ при исследовании безопасности медицинских изделий	**62**	**E.V. Arzumanyants, N.V. Perova, I.A. Dovzhik, V.I. Sevastianov** On the issue of reliability of normative values for maximum permissible concentrations of toxic substances in the study of safety of medical devices
Л.В. Антонова Комментарий к статье Е.В. Арзуманянца и соавт.	**70**	**L.V. Antonova** Comment to the article E.V. Arzumanyants et al.
Е.С. Прокудина, М.С. Коломеец, Т.В. Глушкова, В.А. Кошелев, Н.А. Кочергин Исследование структурных и физико-механических особенностей композитных матриксов на основе фиброина шелка и полиуретана	**71**	**E.S. Prokudina, M.S. Kolomeets, T.V. Glushkova, V.A. Koshelev, N.A. Kochergin** Study of structural, physical and mechanical features of composite matrices based on silk fibroin and polyurethane
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / PUBLIC HEALTH		
Р.Н. Шепель, И.В. Самородская, Е.П. Какорина, О.М. Драпкина Динамика и структура числа случаев госпитализации пацентов по поводу ишемической болезни сердца в Российской Федерации в 2014–2023 гг.	**81**	**R.N. Shepel, I.V. Samorodskaya, E.P. Kakorina, O.M. Drapkina** Dynamics and structure of the number of patients hospitalized for coronary artery disease in the Russian Federation in 2014–2023
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		**REVIEW**
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
А.А. Гороховский, С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, М.Г. Тарасов, И.В. Суслов, Е.С. Гергерт, Ю.И. Богданов, С.М. Султанов Обзор современных предсказательных моделей множественных осложнений чкв: роль машинного обучения и традиционных подходов	**96**	**A.A. Gorokhovsky, S.E. Pekarsky, A.E. Baev, M.G. Tarasov, I.V. Suslov, E.S. Gergert, Yu.I. Bogdanov, S.M. Sultanov** Review of modern predictive models of multiple complications after pci: the role of machine learning and traditional approaches.
Ю.В. Сережкина, Г.В. Санталова, Г.Ю. Порецкова, В.Г. Тарасова, Е.В. Баринова Анализ факторов, влияющих на формирование врожденных пороков сердца у детей (обзор литературы)	**112**	**Yu.V. Serezhkina, G.V. Santalova, G.Yu. Poretskova, V.G. Tarasova, E.V. Barinova** Analysis of factors affecting the formation of congenital heart defects in children (literary review)
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ		**CASE STUDY**
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
Е.В. Гордеева, К.В. Карабахциева, А.М. Намитоков, Н.В. Кижватова, Н.В. Чумаченко, Е.К. Донец, Е.Д. Космачева Левостороннее трехпредсердное сердце у взрослого больного: клинический случай	**121**	**E.V. Gordeeva, K.V. Karabakhtsieva, A.M. Namitokov, N.V. Khijvatova, N.V. Chumachenko, E.K. Donets, E.D. Kosmacheva** Congenital heart disease in adults: cor triatriatum

М.С. Латышев, И.М. Цискаридзе, Т.А. Симонян, Е.А. Помазанова Клинический случай хирургического лечения инвазивной липомы правого предсердия	**127**	**M.S. Latyshev, I.M. Tsiskaridze, T.A. Simonyan, E.A. Pomazanova** Surgical treatment of invasive cardiac lipoma: case report
А.Б. Нишонов, С.И. Искандаров, С.В. Иванов, Р.С. Тарасов, А.С. Криковцов Аутоартериальная реваскуляризация при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у пациента высокого риска	**133**	**A.B. Nishonov, S.I. Iskandarov, S.V. Ivanov, R.S. Tarasov, A.S. Krikovtsov** Autogenous arterial revascularization for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in a high-risk patient

ОНЛАЙН / **ONLINE**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / **ORIGINAL STUDIES**

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY

Б.В. Казумян, Д.А. Титов, С.И. Бабенко Отдаленные результаты комплексной реконструкция трикуспидального клапана при его недостаточности: от кольца к створкам и подклапанным структурам	**140**	**B.V. Kazumyan, D.A. Titov, S.I. Babenko** Outcomes of complex reconstruction of the tricuspid valve: from the ring to the leaflets and subvalvular structures

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ
PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS

Н.В. Нарыжная, А.В. Мухомедзянов, И.А. Деркачев, Б.К. Курбатов, М. Килин, А. Кан, А.Е. Граб, Л.Н. Маслов Диета-индуцированный метаболический синдром не оказывает влияния на постишемическую сократительную способность миокарда крысы	**152**	**N.V. Naryzhnaya, A.V. Mukhomedzyanov, I.A. Derkachev, B.K. Kurbatov, M. Kilin, A. Kan, A.E. Grab, L.N. Maslov** Diet-induced metabolic syndrome does not affect postischemic contractility of the rat myocardium
Р.А. Мухамадияров, И.В. Мильто, В.А. Кошелев, А.А. Ляпин, А.Н. Стасев, А.Г. Кутихин Ультраструктурный анализ ксеноперикардиальной заплаты «кемперипласнео» через 15 лет после трансаннулярной пластики правого желудочка при врождённом пороке сердца	**163**	**R.A. Mukhamaditarov, I.V. Milto, V.A. Koshelev, A.A. Lyapin, A.N. Stasev, A.G. Kutikhin** Ultrastructural analysis of kemperiplas-neo xenopericardial patch after transannular patch repair of right ventricular outflow tract in patient with pulmonary atresia: 15 years of follow-up

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР / **REVIEW**

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS

М.С. Коломеец, Е.С. Прокудина, Л.В. Антонова Некоторые аспекты создания тканеинженерных конструктов в соответствии с особенностями патогенеза ожоговой раны: обзор литературы	**180**	**M.S. Kolomeets, E.S. Prokudina, L.V. Antonova** Some aspects of the creation of tissue engineering constructs in accordance with the features of the pathogenesis of a burn wound: literature review
А.В. Протопопов, М.О. Жульков, Д.А. Сирота, Я.М. Смирнов, А.С. Гренадёров, М.А. Суровцева Неорганическое покрытие имплантов в сердечно-сосудистой хирургии: текущее состояние проблемы (обзор литературы)	**192**	**A.V. Protopopov, M.O. Zhulkov, D.A. Sirota, Ya.M. Smirnov, A.S. Grenadyorov, M.A. Surovtseva** Inorganic coatings for implants in cardiovascular surgery: current state of the art (a review article)

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ / **CASE STUDY**

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY

Р.Н. Комаров, М.И. Ткачёв, И.Д. Гайлаев, Г.А. Варламов, Д.В. Манаширова, Е.Д. Чуков, А.С. Бойко, А.С. Островская, А.С. Артеменко, Н.М. Веселов Коррекция осложнений после имплантации стентграфтов: два подхода к коррекции эндоликов и инфекций с использованием гомографтов	**203**	**R.N. Komarov, M.I. Tkachev, I.D. Gailaev, G.A. Varlamov, D.V. Manashirova, E.D. Chukov, A.S. Boyko, A.S. Ostrovskaya, A.S. Artemenko, N.M. Veselov** Correction of complications after stent graft implantation: two approaches to the correction of endoleaks and infections using homografts
М.Р. Гайсин, Д.Э. Прохоренко, А.Р. Закирьянов, М.В. Батракова Клинический случай развития синдрома церебральной гиперперфузии после хирургической коррекции тяжёлого аортального стеноза из мини-стернотомии	**213**	**M.R. Gaisin, D.E. Prochorenko, A.R. Zakiryanov, M.V. Batrakova** A clinical case of the development of cerebral hyperperfusion syndrome in a patient after surgical correction of severe aortic stenosis from a mini-sternotomy

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Выпуск №3 журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» посвящен актуальным проблемам трансплантологии в части создания новых медицинских изделий и оценки ревалентности подходов определения их эффективности и безопасности, а также сердечно-сосудистой хирургии, а именно - хирургическим аспектам лечения патологии сердца и сосудов.

Так, в статье Е.В. Арзуманянц и соавторов поднят актуальный вопрос совершенствования методологии оценки безопасности медицинских изделий на примере существования проблемы несоответствия санитарно-химических и биологических показателей, что особенно важно для регуляторных органов и производителей медицинских изделий. Оригинальное исследование: М.Н. Егорихиной и соавторов посвящено валидации методов детекции сохранности функциональной составляющей биомедицинских клеточных продуктов. В исследовании Н.В. Нарыжной и соавторов оценена степень влияния нарушений углеводного и липидного обмена на снижение устойчивости органов к ишемии, что может быть учтено при оказании хирургической помощи пациентам с метаболическим синдромом. Ханова М.Ю. и соавторы представили результаты ремоделирования двух типов биодеградируемых сосудистых протезов (с проангиогенными факторами и антибактериальным агентом), имплантированных в сонные артерии овец на 6 месяцев. В статье Е.В. Гордеевой и соавторов описан клинический случай диагностики и наблюдения у взрослого пациента редкого врожденного порока – трехпредсердного сердца. Показано, что данный врожденный порок сердца может быть причиной фибрилляции предсердий у молодого взрослого, длительно бывшего бессимптомным. Клинический случай хирургического лечения инвазивной липомы правого предсердия, представленный М.С. Латышевым и соавторами, демонстрирует редкий случай хирургического лечения инвазивной липомы правого



предсердия у пациентки 46 лет, включивший удаление объемного образования правого предсердия, пластику правого предсердия ксеноперикардиальной заплатой, шовную аннулопластику ТК по де Вега в условиях искусственного кровообращения, на работающем сердце. Также в номере опубликованы современные обзоры литературы, отражающие анализ факторов, влияющих на формирование врождённых пороков сердца у детей (Ю.В. Сережкина и соавт.), роль машинного обучения и традиционных подходов в предсказательных моделях множественных осложнений после чрескожного коронарного вмешательства (А.А. Гороховский и соавт.), текущее состояние проблемы неорганического покрытия имплантов в сердечно-сосудистой хирургии (А.В. Протопопов и соавт.) и аспекты создания тканеинженерных конструктов в соответствии с особенностями патогенеза ожоговой раны (М.С. Коломеец и соавт.). Приятного прочтения!

Главный редактор академик РАН
О.Л. Барбараш

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-6-13

ИНСОМНИЯ И НАРУШЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Т.Г. Нонка, Е.В. Лебедева, А.Н. Репин

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

Основные положения

• При коморбидности ишемической болезни сердца с депрессивными расстройствами выявлены инсомния и значительное снижение вариабельности ритма сердца, что может усугубить клиническое течение заболевания и повысить риск внезапной смерти.

Цель	Изучить наличие и выраженность инсомнии и нарушений вариабельности ритма сердца (ВРС), а также их взаимосвязь у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с депрессивными расстройствами (ДР).
Материалы и методы	В исследование включен 101 больной ИБС (после перенесенного инфаркта миокарда давностью более 6 мес.), из них 67 пациентов – с ДР, 34 – без ДР. Для постановки диагноза депрессии использованы шкала депрессии Бека, консультация психиатра. Нарушения сна оценены при анализе шкалы Шихана. Проведена оценка параметров ВРС с помощью аппарата SCHILLER MT–200 Holter-ECG.
Результаты	Нарушения засыпания и ночные пробуждения: не обнаружены или клинически не значимы – 50 (49,5%) случаев, клинически значимые – 51 (50,5%) случай. Нарушения засыпания и ночные пробуждения были значительно выражены у пациентов ИБС с выявленными ДР в сравнении с больными без расстройств психики: клинически значимые 45 против 6 (p = 0,00001) и 43 против 8 случаев (p = 0,003) соответственно. У пациентов с депрессией в сравнении с пациентами без нее отмечено значимое снижение следующих параметров ВРС: SDNN (97 [83; 113] против 110 [98; 124] мс соответственно, p = 0,01), SDANN 80 [67; 94] против 91 [79; 102] мс, p = 0,01), SDNNindx (46 [38; 56] против 55 [48; 66] мс, p = 0,005) и pNN50% (4 [2,4; 5,7] против 6 [3; 12,6], p = 0,02). У больных с выраженными нарушениями сна в сравнении с лицами с нормальным сном определено более значимое снижение параметра SDNNindx (38 [34; 51] против 57 [48; 61] мс, p = 0,02).
Заключение	У пациентов с ИБС и ДР определены изменения суточного ритма в виде инсомнии и значительного снижения ВРС. Инсомния усиливает симпатическую активацию, что может усугубить клиническое течение ИБС и повысить риск внезапной смерти вследствие аритмий.

Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца • Депрессивные расстройства • Вариабельность ритма сердца • Нарушения сна

Поступила в редакцию: *10.02.2025;* ***поступила после доработки:*** *07.03.2025;* ***принята к печати:*** *17.04.2025*

INSOMNIA AND DISORDERS IN HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND DEPRESSIVE DISORDERS

T.G. Nonka, E.V. Lebedeva, A.N. Repin

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

Highlights

• Patients with coronary heart disease often present with comorbid depressive disorders, insomnia and

Для корреспонденции: *Татьяна Геннадьевна Нонка, tatiananonka@gmail.com; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*
Corresponding author: *Tatyana G. Nonka, tatiananonka@gmail.com; address: 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012*

a significant decrease in heart rate variability, which can aggravate the clinical course of the disease and increase the risk of sudden death.

Aim	To study the presence and severity of insomnia and the range of heart rate variability (HRV), as well as their relationship in a patient with coronary heart disease (CHD) with depressive disorders (DD).
Methods	The study included 101 patients with CHD (more than 6 months after myocardial infarction): 67 patients with DD and 34 patients without DD. The Beck Depression Scale consultations with a psychotherapist were used to diagnose DD. Sleep disturbances were assessed using the Sheehan Rating Scale. HRV parameters were assessed using the SCHILLER MT-200 Holter-ECG device. Data are presented as M ± SD; n (%); Me [25%; 75%], tables of connectivity and $\chi 2$ criteria were used. The difference was considered significant at $p < 0.05$.
Results	Sleep disturbances and night awakenings in the general group of patients occurred in the following cases: none or clinically not significant – 50 (49.5%) cases, clinically significant – 51 (50.5%) cases. Sleep disturbances and night awakenings were significantly pronounced in CHD patients with DD compared with patients without DD: clinically significant sleep disturbances in 45 vs 6 patients ($p = 0.00001$), night awakenings – 43 vs 8 patients ($p = 0.003$), respectively. In patients with DD, compared to patients without DD, a significant decrease in HRV was noted in the following parameters: SDNN (97 [83; 113] ms vs 110 [98; 124] ms, $p = 0.01$), SDANN 80 [67; 94] ms vs 91 [79; 102] ms, $p = 0.01$), SDNN index (46 [38; 56] ms vs 55 [48; 66] ms, $p = 0.005$), pNN50% (4 [2.4; 5.7] vs 6 [3; 12.6], $p = 0.02$). There was a more significant decrease in the SDNN index in patients with severe sleep disturbances, compared with patients with normal sleep (38 [34; 51] ms vs 57 [48; 61] ms, $p = 0.02$).
Conclusion	Changes in the circadian rhythm in CHD patients with DD take the form of insomnia and a significant decrease in HRV. Insomnia increases sympathetic activation, which aggravates the clinical course of CHD and increases the risk of sudden death due to arrhythmias.
Keywords	Coronary heart disease • Depressive disorders • Heart rate variability • Sleep disturbances

Received: *10.02.2025;* ***received in revised form:*** *07.03.2025;* ***accepted:*** *17.04.2025*

Список сокращений

ВРС – вариабельность ритма сердца
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ДР – депрессивное расстройство
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Введение

В крупных эпидемиологических исследованиях все больше актуализируется значение психоэмоционального стресса, который высоко распространен среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1, 2]. Отмечено, что высокий уровень стресса встречается практически у 70% лиц с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. В исследовании «КОМЕТА» показано, что стресс приводит к росту заболеваемости аффективными расстройствами у больных ССЗ: в условиях амбулаторной практики тревога встречалась в 47,2% случаях, депрессии – в 42,5% [1], что подтверждает актуальность гиподиагностики тревожно-депрессивного расстройства среди населения. Ожидается, что в 2030 г. депрессивные расстройства (ДР) и ИБС займут лидирующие позиции среди основных причин нетрудоспособности и инвалидности [3, 4]. Доказано, что ДР ухудшают течение и исходы ССЗ [5, 6]. Активация симпатико-адреналовой системы является одним из важнейших механизмов влияния депрессии на прогноз коронарной болезни, так как влечет дисфункцию регуляции ритма сердца в виде снижения вариабельности ритма сердца (ВРС) и повышения риска развития нарушений ритма [7, 8]. Как правило, наиболее подходящим временем для развития острых

инфарктов миокарда служат ночные и ранние утренние часы, что обусловлено наибольшей активностью симпатико-адреналовой системы [9]. В вегетативном балансе огромное значение имеет здоровый сон, и нарушение сна увеличивает фоновую активность симпатической нервной системы, истощая ее адаптационные возможности [10]. Нарушения сна (инсомния) как симптом ДР встречаются очень часто среди пациентов (до 80% случаев) [11], что может усугубить вегетативный дисбаланс и повлиять на вариабельность ритма сердца. Важно более глубокое изучение нарушений сна и вариабельности ритма сердца, их взаимосвязи у пациентов с ССЗ.

Цель настоящего исследования: изучить наличие и выраженность инсомнии и нарушений ВРС, а также их взаимосвязь у пациентов ИБС в сочетании с ДР в сравнении с больными ИБС без ДР.

Материалы и методы

На базе кардиологического отделения НИИ кардиологии г. Томска в исследование включен 101 больной ИБС (давность инфаркта миокарда более 6 мес.): 1-я группа – 67 пациентов с ДР, 2-я группа – 34 пациента без ДР. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Отбор больных проведен при их поступлении в отделение согласно критериям включения/исключения.

Критерии включения в исследование: возраст менее 75 лет; наличие ИБС (стенокардия напряжения II–III функционального класса и перенесенный инфаркт миокарда давностью более 6 мес.); подписанное информированное согласие. Критерии исключения из исследования: возраст более 75 лет; постоянная терапия психотропными средствами; острый инфаркт миокарда давностью менее 6 мес., нестабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность III стадии; тяжелые сопутствующие заболевания (онкологические, гематологические, инфекционные заболевания, почечная и печеночная недостаточность); нежелание или невозможность пациента дать информированное согласие; отзыв информированного согласия; сахарный диабет; нарушения ритма сердца и проводимости (наджелудочковые тахикардии, включая фибрилляцию предсердий, частая предсердная экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Лауну – Вольфу, атриовентрикулярные блокады).

Исследование выполнено с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика». С целью диагностики ДР использована шкала депрессии Бека (BDI) (повышенным уровень депрессии считался при показателе более 19 баллов по BDI), проведена консультация психиатра. Для выявления нарушения сна применена шкала самооценки тревоги Шихана (ShARS), в частности 30-й (трудности засыпания) и 31-й (просыпания среди ночи и беспокойный сон) пункты [12]. Варианты ответов по каждому пункту шкалы были следующие: 0 – «нет», 1 – «немного», 2 – «умеренно», 3 – «довольно», 4 – «крайне сильно». Клинически выраженными нарушениями сна считали варианты ответов 2, 3, 4. Всем пациентам проведено холтеровское мониторирование электрокардиограммы (SCHILLER MT–200 Holter-ECG). Оценены следующие параметры временного анализа ВРС: стандартное отклонение интервала RR (SDNN, мс); стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты (SDANN, мс); процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс (pNN50, %); корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами (rMSSD, мс); среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам (SDNNindex, мс).

Статистический анализ

Статистический анализ материалов выполнен с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows, версия 10.0 (StatSoft, США). Проверка на нормальность распределения фактических данных проведена с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде M ± SD, n (%) и Me [25%; 75%]. При нормальном распределении фактических данных использован t-критерий Стьюдента, при непараметрическом распределении – критерий Манна – Уитни. Для анализа качественных переменных применены таблицы сопряженности и критерий χ^2. Значимым считалось различие при $p < 0,05$.

Результаты

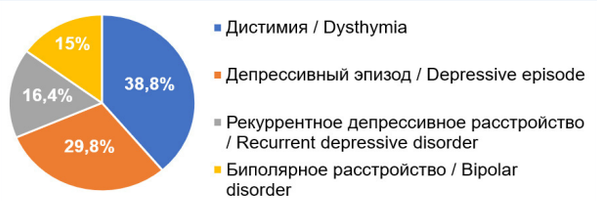
Группы были сопоставимы по полу и возрасту: в 1-й группе 58 мужчин и 9 женщин, во 2-й –31 мужчина и 3 женщины ($p = 0,5$), средний возраст – 58,1 ± 7,3 и 57,5 ± 7,4 года соответственно ($p = 0,7$). По основным клинико-демографическим характеристикам пациенты не различались (табл. 1).

По данным психометрического тестирования показатель по шкале BDI в 1-й группе составил 21,5 ± 5,4 балла, во 2-й – 16,0 ± 5,1 балла ($p = 0,000005$). После консультации психиатра впервые возникший депрессивный эпизод определен в 29,8% случаев, рекуррентное депрессивное расстройство – в 16,4%, дистимия – в 38,8%, биполярное расстройство – в 15% (*рисунок*).

Нарушение засыпания и ночные пробуждения: нет или клинически не значимы – 50 (49,5%) случаев, клинически значимые – 51 (50,5%) случай. Нарушения засыпания и ночные пробуждения

были значительно выражены у пациентов с ИБС и выявленными ДР в сравнении с больными без расстройств психики: 45 против 6 случаев (p = 0,00001) и 43 против 8 случаев (p = 0,003) соответственно. В группе ИБС с ДР 10 (14,9%) пациентов не имели проблем с засыпанием, 12 (17,9%) имели клинически не значимые, 45 (67,2%) – клинически выраженные нарушения. В группе ИБС без ДР 16 (47%) пациентов не имели проблем с засыпанием, 12 (35,3%) имели клинически не значимые, 6 пациентов (17,7%) – клинически выраженные нарушения. В группе ИБС в сочетании с ДР 5 (7,5%) больных не пробуждались ночью, 19 (28,4%) имели незначительные пробуждения, 43 (64,1%) имели клинически выраженные нарушения поддержания сна. В группе без ДР 16 больных (47%) не пробуждались ночью, 10 (29,5%) имели незначительные пробуждения, 8 (23,5%) – клинически выраженные нарушения поддержания сна.

При временном анализе ВРС у пациентов с депрессией в сравнении с пациентами без нее отмечено значимое снижение большинства показателей ВРС (SDNN, SDANN, SDNNindx, pNN50%), для rMSSD различий не выявлено (табл. 2).



Структура диагноза ДР при хронической ИБС
Structure of the diagnosis of DD in chronic CHD patients

У больных с выраженными нарушениями сна (просыпания среди ночи и беспокойный сон, ShARS, пункт 31) в сравнении с лицами с нормальным сном определены более значимое снижение параметра SDNNindx (38 [34; 51] против 57 [48; 61] мс, p = 0,02) и тенденция более значимого снижения показателя SDNN (98,5 [69; 104] против 108 [98; 133] мс, p = 0,06), по остальным

Таблица 2. Сравнение ВРС у пациентов с ИБС в сочетании с ДР и без ДР (Me [25%; 75%])
Table 2. Comparison of HRV in patients with CHD with and without DD (Me [25%; 75%])

Показатель ВРС / HRV parameters	ИБС без ДР / CHD without DD, n = 67	ИБС с ДР / CHD with DD, n = 34	p
SDNN, мс/ms	110 [98; 124]	97 [83; 113]	0,01
SDANN, мс/ms	91 [79; 102]	80 [67; 94]	0,01
SDNN index, мс/ms	55 [48; 66]	46 [38; 56]	0,005
pNN50, %	6 [3; 12,6]	4 [2,4; 5,7]	0,02
rMSSD, мс/ms	33 [29; 41]	29 [23; 38]	0,05

Примечание: *ВРС – вариабельность ритма сердца; ДР – депрессивное расстройство; ИБС – ишемическая болезнь сердца; pNN50, % – процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс; rMSSD – корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами; SDANN – стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты; SDNN – стандартное отклонение интервала RR; SDNN index – среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам.*
Note: *CHD – coronary heart disease; DD – depressive disorders; HRV – heart rate variability; pNN50, % – percentage of consecutive intervals differing by more than 50 ms; rMSSD – square root of the average sum of squared differences between adjacent normal RR intervals; SDANN – standard deviation of the average values of RR-intervals for all 5-minute fragments; SDNN – standard deviation of the RR interval; SDNN index – the average value of standard deviations for all 5-minute sections.*

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов исследованных групп
Table 1. Clinical characteristics of the groups

Показатели/ Parameters	Группа / Group 1, n = 67	Группа / Group 2, n = 34	p
Давность инфаркта миокарда, мес. / Duration of myocardial infarction, months (Me [25%; 75%])	37,5 [12; 96]	24 [7; 72]	0,2
Гипертоническая болезнь / Arterial hypertension, n (%)	67 (100)	34 (100)	1,0
Стаж гипертонической болезни, мес. / Arterial hypertension, months, Me [25%; 75%]	108 [24; 180]	90 [36; 132]	0,8
Курение / Smoking, n	32	15	0,7
Индекс массы тела, кг/м^2 / Body mass index, kg/m^2, M ± SD	28,9 ± 4,5	28,5 ± 3,5	0,9
Фракция выброса, В-режим / Ejection fraction, B-mode, %, Me [25%; 75%]	61,5 [53; 68]	63,5 [54; 67]	0,8
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L, Me [25%; 75%]	5,3 [4,4; 6,3]	5,3 [4,6; 6,3]	0,8
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L, Me [25%; 75%]	1,8 [1,3; 2,3]	1,6 [1,4; 2,0]	0,5
Функциональный класс стенокардии / Functional class of angina, n: II III	 45 22	 26 8	0,3
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mm Hg, M ± SD	121 [110; 130]	121 [112; 124]	0,9
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст./ Diastolic blood pressure, mm Hg, Me [25%; 75%]	77 [70; 82]	76 [73; 78]	0,7
Средний пульс, уд/мин / Average heart rate per minute, Me [25%; 75%]	64 [61; 67]	65 [62; 71]	0,3

показателям различий не установлено (p > 0,05) (табл. 3).

При сравнении параметров ВРС внутри группы с ДР в зависимости от наличия и отсутствия нарушений сна (просыпания среди ночи и беспокойный сон, ShARS, пункт 31) мы также выявили более низкое значение SDNNindx у пациентов с инсомнией в сравнении с нормальным сном (46 [35; 51] против 47 [41,5; 59] мс, p = 0,04), по остальным показателям различий нет обнаружено (p > 0,05) (табл. 4).

Обсуждение

С каждым годом отмечается рост аффективных расстройств у больных ССЗ: так, частота депрессивных расстройств, по разным данным, составляет 16–23%, тревожных – 18–29% [1, 13, 14]. Депрессия и тревога повышают риск ССЗ более чем в 4 раза [15]. Патогенетическая взаимосвязь ИБС и ДР является мощным пусковым механизмом усугубления как течения сердечно-сосудистого заболевания, так и прогноза. В литературе описаны поведенческие, социальные, психологические, биохимические, эндокринные и генетические факторы депрессии [16]. Среди механизмов, приводящих к развитию сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с коморбидной патологией, выделяют два наиболее важных: вегетативный дисбаланс, приводящий к снижению ВРС, и тромбообразование [17].

При первой встрече пациента с врачом зачастую ДР не диагностируются, так как могут проявляться множеством соматических жалоб [1]. Одним из частых симптомов депрессии является инсомния [10]. Мы проанализировали нарушения сна у пациентов с хронической ИБС с верифицированным диагнозом ДР с помощью современной психометрической шкалы самооценки тревоги Шихана (ShARS, пункты 30, 31). Так, нарушения сна выявлены не только на фоне ДР, но и без депрессии у половины пациентов с ИБС: приблизительно каждый третий больной имел небольшие проблемы с засыпанием, каждый пятый – выраженные проблемы с засыпанием и поддержанием сна. Уже на этой ступени общения, пока не развернулась клиническая картина аффективных расстройств, необходим комплексный подход к больному, включающий поддерживающую психотерапию, полноценное консультирование больного в отношении профилактических и реабилитационных мероприятий, создание комплаенса в терапии, привлечение к помощи родственников. При коморбидности ИБС с ДР тяжесть инсомнии значительно возрастает: у большей части пациентов отмечены выраженные нарушения засыпания (67,2%), а также просыпания среди ночи и беспокойный сон (64,1%).

Доказано, что от качества сна зависит циркадная регуляция работы сердца [18]. В настоящее время для оценки дисфункции регуляции ритма сердца активно используется анализ ВРС [19–21]. Известно, что даже у здоровых людей нарушения сна повышают активность симпатической нервной системы, оказывая влияние на вариабельность ритма сердца [22]. В то же время взаимосвязь инсомний и ВРС у пациентов ИБС на фоне депрессии не изучена. В ряде работ доказано, что наличие депрессии снижает ВРС у пациентов с ИБС [20, 21]. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании: на фоне ДР отмечено значительное снижение ВРС по большинству показателей (SDNN, SDANN, SDNNindx, pNN50%), что свидетельствует о дисбалансе как в симпати-

Таблица 3. Сравнение ВРС у пациентов с нормальным сном и выраженными нарушениями сна (Me [25%; 75%])
Table 3. Comparison of HRV in patients with normal sleep and severe sleep disorders (Me [25%; 75%])

Показатель ВРС / HRV parameters	Нет нарушений сна / No sleep disturbances, n = 21	Выраженные нарушения сна / Severe sleep disturbances, n = 51	p
SDNN, мс / ms	108 [98; 133]	98,5 [69; 104]	0,06
SDANN, мс / ms	90 [79; 102]	78,5 [58; 90]	0,1
SDNNindx, мс / ms	57 [48; 61]	38 [34; 51]	0,02
pNN50%, %	5,4 [2,9; 11,1]	4,9 [3,5; 5,7]	0,6
rMSSD, мс / ms	35 [28; 46]	29,5 [23; 37]	0,5

Примечание (здесь и в табл. 4): *ВРС – вариабельность ритма сердца; pNN50, % – процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс; rMSSD – корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами; SDANN – стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты; SDNN – стандартное отклонение интервала RR; SDNN index – среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам.*
Note (here and in Table 4): *HRV – heart rate variability; pNN50, % – percentage of consecutive intervals differing by more than 50 ms; r-MSSD – square root of the average sum of squared differences between adjacent normal RR intervals; SDANN – standard deviation of the average values of RR-intervals for all 5-minute fragments; SDNN – standard deviation of the RR interval; SDNN index – the average value of standard deviations for all 5-minute sections.*

Таблица 4. Сравнение ВРС у пациентов с ДР в зависимости от наличия инсомнии (Me [25%; 75%])
Table 4. Comparison of HRV in patients with DD depending on the date and state of insomnia (Me [25%; 75%])

Показатель ВРС / HRV parameters	Нет нарушений сна / No sleep disturbances, n = 5	Выраженные нарушения сна / Severe sleep disturbances, n = 43	p
SDNN, мс/ms	97 [84,5; 110,5]	96,5 [81; 126]	0,7
SDANN, мс/ms	80,5 [67,5; 90]	79 [62,5; 110]	0,5
SDNN index, мс/ms	47 [41,5; 59]	46 [35; 51]	0,04
pNN50%, %	4,3 [2,4; 6]	3,8 [1,5; 5,4]	0,7
rMSSD, мс/ms	29,5 [23,5; 36]	27,5 [20,5; 42,5]	0,7

ческом, так и в парасимпатическом звене вегетативной нервной системы. При анализе влияния нарушений сна на степень снижения параметров ВРС на фоне ДР определены более значимое снижение параметра SDNNindx и тенденция более значимого снижения показателя SDNN. Не только факт наличия ДР, но и выраженные проявления (инсомния) оказывают негативное влияние на циркадианные ритмы и вегетативную регуляцию ритма сердца. Выраженные нарушения сна при ДР вызывают дополнительный стресс для организма и вегетативную дисфункцию в виде гиперактивации симпатико-адреналовой системы, что может спровоцировать риск развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, ухудшить клиническую картину ИБС и стать причиной неблагоприятных исходов заболевания.

Заключение

У пациентов с ИБС и ДР в сравнении с лицами с ИБС без депрессии выявлены выраженные изменения в циркадном ритме, проявляющиеся инсомнией и значительным снижением ВРС. Наличие инсомнии при ДР усиливает симпатическую активацию, что может усугубить клиническое течение ИБС и повысить риск внезапной смерти вследствие жизнеугрожающих аритмий. Своевременный акцент на нарушении сна и использование психометрических шкал у больных ССЗ позволит верифицировать диагноз ДР и вовремя назначить соответствующее лечение инсомнии и депрессии.

Конфликт интересов

Т.Г. Нонка заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Лебедева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Репин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена на основе темы НИР: № государственной регистрации 122020300040-0, № регистрации по Минобрнауки 0421-2022-0010.

Информация об авторах

Нонка Татьяна Геннадьевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник отделения амбулаторной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7913-3732

Лебедева Елена Владимировна, доктор медицинских наук научный сотрудник отделения амбулаторной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6117-6454

Репин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор руководитель отделения амбулаторной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7123-0645

Author Information Form

Nonka Tatiana G., PhD, Researcher at the Department of Outpatient Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7913-3732

Lebedeva Elena V., PhD, Researcher at the Department of Outpatient Cardiology, 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** 0000-0001-6117-6454

Repin Alexey N., PhD, Professor, Head of the Department of Outpatient Cardiology, 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** 0000-0001-7123-0645

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

NTG – 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

LEV – 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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Погосова Н.В., Соколова О.Ю., Юферева Ю.М., Курсаков А.А., Аушева А.К., Арутюнов А.А. и др. Психосоциальные факторы риска у пациентов с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями - артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (по данным российского многоцентрового исследования КОМЕТА). Кардиология. 2019;59(8):54-63. doi: 10.18087/cardio.2019.8.n469.

2. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А. и др. Психосоциальные факторы и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования euroaspire iv. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(5):20-26. doi: 10.15829/1728-8800-2017-5-20-26.

3. Patel H., Mazur W., Williams K.A. Sr, Kalra D.K. Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? Trends Cardiovasc Med. 2018 Jan;28(1):24-37. doi:10.1016/j. tcm.2017.07.001.

4. Khandaker, G. M., Zuber, V., Rees, J. M. B., Carvalho, L., Mason, A. M., Foley, C. N. et al. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. Molecular Psychiatry (2019). Molecular Psychiatr. 2019;25(7):1477-1486. doi:10.1038/s41380-019-0395-3.

5. Нонка Т.Г., Лебедева Е.В., Репин А.Н. Клинические особенности ишемической болезни сердца и 5-летняя выживаемость больных после перенесенного инфаркта миокарда на фоне депрессивных расстройств. Терапевтический архив. 2024;96(1):17–21. doi: 10.26442/00403660.2024.01.202560.

6. Белялов Ф.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2017;08:104-109. doi: 10.17116/terarkh2017898104-109.

7. Вершута В.А., Халилова М.А., Гогниева Д.Г., Богданова Р.С., Сыркина Е.А., Меситская Д.Ф., Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л. Тревожные и депрессивные расстройства у больных с нарушениями сердечного ритма. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019;12(4): 314–320. doi: 10.17116/kardio201912041314.

8. Баранов А.П., Струтынский А.В., Ойноткинова О.Ш., Баранова А.А., Тришина В.В., Голубев Ю.Ю., Кружалов А.Н. Возможности терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2017;(1):128-135. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-128-135.

9. Гафаров В.В., Гафарова А.В. Программа Всемирной Организации Здравоохранения “Регистр острого инфаркта миокарда” как аудит оценки здоровья населения. Вестник НГУЭУ. 2015;4:200-222.

10. Воронин И.М., Кириллова И.А. (Влияние 24-часовой депривации сна на регуляцию сердечного ритма у медсестер. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(1):83-86.

11. Roth T, Roehrs T. Insomnia: Epidemiology, characteristics, and consequences. Clinical Cornerstone. 2003;5(3):5-15. doi: 10.1016/s1098-3597(03)90031-7.

12. Щербатых Ю.В. Методики диагностики тревоги и тревожности – сравнительная оценка. Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири. 2021;2:85-104. doi:10.24412/2303-9744-2021 -2-85-104.

13. Kwapong Y., Boakye E., Khan S., Honigberg M.C., Martin S.S., Oyeka C.P., Hays A.G., Natarajan P., Mamas M.A., Blumenthal R.S., Blaha M.J., Sharma G. Association of Depression and Poor Mental Health With Cardiovascular Disease and Suboptimal Cardiovascular Health Among Young Adults in the United States. Journal of the American Heart Association. 2023;3:e028332. doi: 10.1161/JAHA.122.028332.

14. Bojanić I., Sund E., Sletvold H., Bjerkeset O. Prevalence trends of depression and anxiety symptoms in adults with cardiovascular diseases and diabetes 1995-2019: The HUNT studies, Norway. BMC Psychology. 2021;1:130. doi: 10.1186/s40359-021-00636-0.

15. Gaffey A.E., Gathright E.C., Fletcher L.M., Goldstein C.M. Screening for Psychological Distress and Risk of Cardiovascular Disease and Related Mortality: A Systematized Review, Meta-analysis, and Case for Prevention. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2022;42(6):404-415. doi: 10.1097/HCR.0000000000000751.

16. Лебедева Е.В., Нонка Т.Г., Репин А.Н., Шишнева Е.В., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Левчук Л.А. Современная психокардиология. Томск: Изд-во ООО Интегральный переплет, 2019. 160 с.

17. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Королева Е.А., Попова А.Г., Попов Е.Е., Аничков Д.А., Расчетнова Н.И., Свет А.В. Ишемическая болезнь сердца и депрессивные расстройства: патогенез и современные особенности взаимосвязи. Медицинский совет. 2022;16(14):16–22. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-14-16-22.

18. Ибатов А.Д. Особенности эмоционального статуса и вегетативной регуляции у больных с ишемической болезнью сердца с нарушением сна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(1):21 25. doi: 10.17116/jnevro202112101121.

19. Сумин А.Н., Шушунова О.В., Архипов О.Г. Типы адаптации вегетативной нервной системы у больных артериальной гипертензией: клинико - эхокардиографические корреляции. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):6-13. doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-6-13.

20. Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонина Ю. С., Солдатенко М. В. Влияние агомелатина на показатели вариабельности ритма сердца у больных с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших острый коронарный синдром. Сибирский медицинский журнал. 2018;33(3):36–45. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-3-36-45.

21. Нонка Т.Г., Лебедева Е.В., Репин А.Н. Особенности вариабельности ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с депрессивными расстройствами. Влияние агомелатина на вариабельность ритма сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(1):40-49. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-40-49.

22. Веневцева Ю.Л., Мельников А.Х., Царев Н.Н. Связь показателей вариабельности сердечного ритма с качеством сна студентов. Эффективная фармакотерапия. Неврология Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 5». 2017;35:102-107. doi: 10.24411/2075-4094-2018-15964.

REFERENCES

1. Pogosova N.V., Sokolova O.Yu., Yufereva Yu.M., Kursakov A.A., Ausheva A.K., Arutyunov A.A. et al. Psychosocial Risk Factors in Patients With Most Common Cardiovascular Diseases Such as Hypertension and Coronary Artery Disease (Based on Results From the Russian Multicenter COMET Study). Kardiologiia. 2019;59(8):54-63. doi: 10.18087/cardio.2019.8.n469 (In Russian)

2. Pogosova N.V., Oganov R.G., Boytsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Yu., Kursakov A.A. et al. Psychosocial factors and life quality in coronary heart disease patients: results of the russian part of international multicenter study euroaspire iv. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(5):20-26. doi: 10.15829/1728-8800-2017-5-20-26. (In Russian)

3. Patel H., Mazur W., Williams K.A. Sr, Kalra D.K.

Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? Trends Cardiovasc Med. 2018 Jan;28(1):24-37. doi:10.1016/j. tcm.2017.07.001.

4. Khandaker, G. M., Zuber, V., Rees, J. M. B., Carvalho, L., Mason, A. M., Foley, C. N. et al. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. Molecular Psychiatry (2019). Molecular Psychiatr. 2019;25(7):1477-1486. doi:10.1038/s41380-019-0395-3.

5. Nonka TG, Lebedeva EV, Repin AN. Clinical features of coronary artery disease and 5-year survival of patients after myocardial infarction against the background of depressive disorders. Terapevticheskii Arkhiv. 2024;96(1):17–21. doi: 10 .26442/00403660.2024.01.202560. (In Russian)

6. Belialov F.I. Depression, anxiety, and stress in patients with coronary heart disease. Terapevticheskii arkhiv. 2017;08:104-109. doi: 10.17116/terarkh2017898104-109. (In Russian)

7. Vershuta VA, Khalilova MA, Gognieva DG, Bogdanova RS, Syrkina EA, Mesitskaya DF, Kopylov PhYu, Syrkin AL. Anxiety and depressive disorders in patients with heart rhythm disturbances. Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg.=Kard. i serd.-sosud. khir. 2019;12(4):314-320. doi: 10.17116/kardio201912041314. (In Russian)

8. Baranov A.P., Strutynskiy A.V., Oynotkinova O.Sh., Baranova A.A., Trishina V.V., Golubev Yu.Yu., Kruzhalov A.N. Possibilities of anxiety-depressive disorders treatment in patients with chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2017;(1):128-135. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-128-135. (In Russian)

9. Gafarov V.V., Gafarova A.V. World Health Organization Programme “Acute Myocardial Infarction Register” as Audit Health Assessment.Vestnik NSUEM. 2015;4:200–222. (In Russian)

10. Voronin I.M., Kirillova I.A. Effects of 24-hour sleep deprivation on heart rate regulation in nurses. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(1):83-86. (In Russian)

11. Roth T, Roehrs T. Insomnia: Epidemiology, characteristics, and consequences. Clinical Cornerstone. 2003;5(3):5-15. doi: 10.1016/s1098-3597(03)90031-7.

12. Shcherbatykh Yu.V. Comparative assessment of methods for diagnosing anxiety. Bulletin on pedagogy and psychology of Southern Siberia. 2021;2:85-104. doi:10.24412/2303-9744-2021 -2-85-104. (In Russian)

13. Kwapong Y., Boakye E., Khan S., Honigberg M.C., Martin S.S., Oyeka C.P., Hays A.G., Natarajan P., Mamas M.A., Blumenthal R.S., Blaha M.J., Sharma G. Association of Depression and Poor Mental Health With Cardiovascular Disease and Suboptimal Cardiovascular Health Among Young Adults in the United States. Journal of the American Heart Association. 2023;3:e028332. doi: 10.1161/JAHA.122.028332.

14. Bojanić I., Sund E., Sletvold H., Bjerkeset O. Prevalence trends of depression and anxiety symptoms in adults with cardiovascular diseases and diabetes 1995-2019: The HUNT studies, Norway. BMC Psychology. 2021;1:130. doi: 10.1186/s40359-021-00636-0.

15. Gaffey A.E., Gathright E.C., Fletcher L.M., Goldstein C.M. Screening for Psychological Distress and Risk of Cardiovascular Disease and Related Mortality: A Systematized Review, Meta-analysis, and Case for Prevention. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2022;42(6):404-415. doi: 10.1097/HCR.0000000000000751.

16. Lebedeva E.V., Nonka T.G., Repin A.N., Shishneva E.V., Schastny E.D., Simutkin G.G., Levchuk L.A. Modern psychocardiology. Tomsk: Publishing house LLC Integral binding, 2019. (In Russian)

17. Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V., Koroleva E.A., Popova A.G., Popov E.E., Anichkov D.A., Raschetnova N.I., Svet A.V. Coronary heart disease and depressive disorders, pathogenesis and actual features of the relationship. Meditsinskiy Sovet. 2022;16(14):16–22. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-14-16-22. (In Russian)

18. Ibatov AD. Features of emotional status and autonomic regulation in patients with ischemic heart disease with sleep disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021;121(1):21 25. doi: 10.17116/jnevro202112101121. (In Russian)

19. Sumin A.N., Shushunova O.V., Arhipov O.G. Autonomic nervous system adaptations in patients with arterial hypertension and their correlations with clinical and echocardiographic parameters. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;6(4):6-13. doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-6-13. (In Russian)

20. Poponina T. M., Gunderina K. I., Poponina Yu. S., Soldatenko M. V. The Effects of Agomelatine on Heart Rate Variability in Patients with Anxiety-Depressive Disorders Who Suffered Acute Coronary Syndrome. Siberian Medical Journal. 2018;33(3):36–45. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-3-36-45. (In Russian)

21. Nonka T.G., Lebedeva E.V., Repin A.N. Effects of agomelatine on heart rate variability in patients with coronary artery disease and depression. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(1):40-49. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-40-49. (In Russian)

22. Venevtseva Yu.L., Melnikov A.Kh., Tsarev N.N.. Relation between Heart Rate Variability and Sleep Quality in University Students. Effective pharmacotherapy. Neurology Special issue "Sleep and its disorders - 5". 2017;35:102-107. doi: 10.24411/2075-4094-2018-15964. (In Russian)

Для цитирования: *Нонка Т.Г., Лебедева Е.В., Репин А.Н. Инсомния и нарушение вариабельности ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца и депрессивными расстройствами. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 6-13. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-6-13*

To cite: *Nonka T.G., Lebedeva E.V., Repin A.N. Insomnia and disorders in heart rate variability in patients with coronary heart disease and depressive disorders. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 6-13. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-6-13*

Комментарий к статье «Инсомния и нарушение вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с депрессивными расстройствами»

А.Н. Сумин

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

«Есть логика намерений и логика обстоятельств, и логика обстоятельств сильнее логики намерений»
И.В. Сталин

Дисбаланс и дисфункция вегетативной нервной системы сопровождает многие сердечно-сосудистые заболевания. У больных с хронической сердечной недостаточностью симпатическая активация является одним из механизмов, способствующих прогрессированию заболевания. Изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) являются широко используемыми методами оценки автономной функции сердца. ВСР отражает автономные реакции на внешние раздражители и раздражители окружающей среды, которые могут отражать симпатическую и вагусную модуляцию синусового узла. Известно, что сниженная ВСР у пациентов с ИБС связаны с худшим прогнозом [1], а также с тяжестью коронарных поражений [2]. Наличие депрессии также сопряжено с повышением симпатического тонуса и снижением вагусных влияний у пациентов [3]. Сниженная ВСР обнаружена как при депрессивных расстройствах (ДР), так и при ИБС. Предполагается, что оба заболевания нарушают петли обратной связи автономного контроля на сердце и связаны с функцией вагуса [4]. Неудивительно, что в случае развития депрессии у больных после инфаркта связано со значительным снижением показателя временной вариабельности сердечного ритма (SDNN) и с его более медленным ростом в течение как минимум трехмесячного периода [5]. Поскольку в ночное время происходит активация парасимптического отдела вегетативной нервной системы и снижение симпатических влияний, то полноценный сон является фактором, компенсирующим неблагоприятное влияние вышеуказанных заболеваний. Наличие инсомнии (то есть, нарушение сна и развитие бессоницы) способно само по себе вызвать дисбаланс ВНС с дополнительной симпатической [6]. Логично предположить, что сочетание тех неблагоприятных воздействий (наличие ИБС, депрессии и инсомнии) приведет к наиболее выраженым нарушениям баланса ВНС. Именно данный вопрос изучен в статье Нонка Т.Г. и соавт., опубликованной в настоящем выпуске журнала [7], что обуславливает ее актуальность.

Тем не менее, рассмотрение дизайна исследований и полученных результатов оставляет ощущение, что авторы не смогли в полной мере ответить на поставленный вопрос. В изученной когорте больных ИБС у 2/3 обследованных выявлены депрессивные расстройства, у половины – клинические значимые нарушение засыпания и ночные пробуждения (т.е. проявления инсомнии). При изучении показателей ВРС авторы получили ожидаемый результат – значимое снижение по следующим параметрам: SDNN, SDANN, SDNNindx, pNN50%. У больных ИБС с выраженными нарушениями сна в сравнении с нормальным сном определяется более значимое снижение только одного параметра – SDNNindx. Однако значимость этого результаты вызывает определенные сомнения. Во-первых, в анализ влияния инсомнии включены не все обследованные пациенты как в общей когорте (72 из 101), так и среди больных с наличием ДР (48 из 67). Возникает закономерный вопрос – насколько эти больные были сопоставимы по клинической характеристике? Дело в том, что данные табл. 1, в которой данные приведены для 101 больного, очевидно, не могут быть приведены для выборки из 72 больных, в которой изучали инсомнию. Для больных с ДР с наличием/отсутствием инсомнии данные клинической характеристики не приведены вовсе, что опять же не исключает влияние других показателей (например, ФВ левого желудочка, курения и т.п.) на вегетативный баланс пациентов. Такие сомнения могли бы быть разрешены, приведи авторы клиническую характеристику в 4-х группах (наличие/отсутствие ДР, наличие отсутствие инсомнии), но этих данных в статье нет. Также проведение многофакторного анализа могло бы показать наличие независимой ассоциации инсомнии и показателей ВРС, но в данной статье авторы его не проводили. Во-вторых, в общей когорте больных (табл. 3) авторы вроде бы выявили значимое снижение параметра SDNNindx при наличии инсомнии. Однако поскольку инсомния существенно чаще выявлялась у больных с ДР (43 vs 8 пациентов), а для группы ДР характерно существенное снижение показателей ВРС, то я совершенно не уверен, что выявленное снижение показателя SDNNindx в общей когорте обсуловлено именно инсомнией, а не более частом наличии ДР в этой группе. В-третьих,

сопоставление в группе ДР показателей ВРС среди больных с наличием/отсутствием инсомнии также не очень убедительно. Мы не знаем ничего о сопоставимости этих групп по клиническим показателям (см. выше). Кроме того, хотя статистические различия были авторами показаны для показателя SDNNindx ($p = 0,04$), но различия в абсолютных показателях были минимальны (47 и 46 мс).

Вышеприведенные рассуждения свидетельствуют о наличии серьезных ограничений в проведенном Нонка и соавт. исследовании, которые необходимо учитывать при трактовке полученных ими результатов. Тем не менее, направление исследований данной группы ученых вызывает интерес, без сомнения, заслуживает продолжения, особенно в связи с тем, что именно в ночные часы происходит большое число сердечно-сосудистых событий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Xu Y., Yu Y., He L., Wang Y., Gu Y. Predicting efficacy of combined assessment with fragmented QRS and severely depressed heart rate variability on outcome of patients with acute myocardial infarction. Heart Vessels. 2022;37(2):239-249. doi: 10.1007/s00380-021-01930-y.
2. Chen Y., Yu Y., Zou W., Zhang M., Wang Y., Gu Y. Association between cardiac autonomic nervous dysfunction and the severity of coronary lesions in patients with stable coronary artery disease. J Int Med Res. 2018;46(9):3729-3740. doi: 10.1177/0300060518778416.
3. Chen W., Chen H., Jiang W., Chen C., Xu M., Ruan H., Chen H., Yu Z., Chen S. Heart rate variability and heart rate asymmetry in adolescents with major depressive disorder during nocturnal sleep period. BMC Psychiatry. 2025;25(1):497. doi: 10.1186/s12888-025-06911-3.
4. Stapelberg N.J., Hamilton-Craig I., Neumann D.L., Shum D.H., McConnell H. Mind and heart: heart rate variability in major depressive disorder and coronary heart disease - a review and recommendations. Aust N Z J Psychiatry. 2012;46(10):946-57. doi: 10.1177/0004867412444624.
5. Wilkowska A., Rynkiewicz A., Wdowczyk J., Landowski J., Cubała W.J. Heart rate variability and incidence of depression during the first six months following first myocardial infarction. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:1951-1956. doi: 10.2147/NDT.S212528.
6. Zhao Z., Liang J., Hou S., Zhu G., Liu N., Hao W., Xu Z. Association of heart rate variability with preoperative acute insomnia in patients scheduled for elective surgery. Front Neurol. 2025;16:1513395. doi: 10.3389/fneur.2025.1513395.
7. Нонка Т.Г., Лебедева Е.В., Репин А.Н. Инсомния и нарушение вариабельности ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца и депрессивными расстройствами. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3):6-13. doi:10.17802/2306-1278-2025-14-3-6-13. [Nonka T.G., Lebedeva E.V., Repin A.N. Insomnia and disorders in heart rate variability in patients with coronary heart disease and depressive disorders. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3):6-13. doi:10.17802/2306-1278-2025-14-3-6-13. (In Russian)]

Комментарий к статье «Инсомния и нарушение вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с депрессивными расстройствами»

А.Н. Сумин

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

Есть логика намерений и логика обстоятельств,
и логика обстоятельств сильнее логики намерений.
И.В. Сталин

Дисбаланс и дисфункция вегетативной нервной системы сопровождает многие сердечно-сосудистые заболевания. У больных хронической сердечной недостаточностью симпатическая активация является одним из механизмов, способствующих прогрессированию заболевания. Изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) является широко используемым методом оценки автономной функции сердца. ВСР отражает автономные реакции на внешние раздражители и раздражители окружающей среды, которые могут отражать симпатическую и вагусную модуляцию синусового узла. Известно, что сниженная ВСР у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) связана с худшим прогнозом [1], а также с тяжестью коронарных поражений [2]. Наличие депрессии также сопряжено с повышением симпатического тонуса и снижением вагусного влияния [3]. Сниженная ВСР обнаружена как при депрессивных расстройствах (ДР), так и при ИБС. Предполагается, что оба заболевания нарушают петли обратной связи автономного контроля на сердце и связаны с функцией вагуса [4]. Неудивительно, что развитие депрессии у больных после инфаркта связано со значительным снижением показателя временной вариабельности сердечного ритма (SDNN) и с его более медленным ростом в течение как минимум трехмесячного периода [5]. Поскольку в ночное время происходят активация парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и снижение симпатических влияний, полноценный сон является фактором, компенсирующим неблагоприятное влияние вышеуказанных заболеваний. Наличие инсомнии (то есть нарушение сна и развитие бессонницы) способно само по себе вызвать дисбаланс вегетативной нервной системы с дополнительной симпатической [6]. Логично предположить, что сочетание неблагоприятного воздействия (наличие ИБС, депрессии и инсомнии) приведет к наиболее выраженным нарушениям баланса вегетативной нервной системы. Именно данный вопрос изучен в статье Т.Г. Нонки и соавт., опубликованной в настоящем выпуске журнала [7], что обусловливает ее актуальность.

Тем не менее рассмотрение дизайна исследования и полученных результатов оставляет ощущение, что авторы не смогли в полной мере ответить на поставленный вопрос. В изученной когорте больных ИБС у 2/3 обследованных выявлены депрессивные расстройства, у половины – клинические значимые нарушения засыпания и ночные пробуждения (т. е. проявления инсомнии). При изучении показателей ВРС авторы получили ожидаемый результат: значимое снижение по следующим параметрам – SDNN, SDANN, SDNNindx, pNN50%. У больных ИБС с выраженными нарушениями сна в сравнении с нормальным сном определено более значимое снижение только одного параметра – SDNNindx. Однако значимость этого результаты вызывает определенные сомнения. Во-первых, в анализ влияния инсомнии включены не все обследованные пациенты – как в общей когорте (72 из 101), так и среди больных с наличием ДР (48 из 67). Возникает закономерный вопрос, насколько эти больные были сопоставимы по клиническим характеристикам. Данные 101 больного, представленные в табл. 1, не могут быть приведены для выборки из 72 больных, в которой изучали инсомнию. Для больных ДР с наличием/отсутствием инсомнии клиническая характеристика не приведена вовсе, что не исключает влияния других показателей (например, фракции выброса левого желудочка, курения и т. п.) на вегетативный баланс пациентов. Такие сомнения могли бы быть разрешены, если бы авторы привели клиническую характеристику в четырех группах (наличие/отсутствие ДР, наличие/отсутствие инсомнии). Также проведение многофакторного анализа могло бы показать наличие независимой ассоциации инсомнии и показателей ВРС. Во-вторых, в общей когорте больных (табл. 3) авторы, вроде бы, выявили значимое снижение параметра SDNNindx при наличии инсомнии. Однако поскольку инсомния существенно чаще выявлялась у больных с ДР (43 против 8 пациентов), а для группы ДР характерно существенное снижение показателей ВРС, нет уверенности, что выявленное снижение показателя SDNNindx в общей когорте обусловлено именно инсомнией, а не более частым

наличием ДР в этой группе. В-третьих, сопоставление в группе ДР показателей ВРС среди больных с наличием/отсутствием инсомнии также не очень убедительно. Мы не знаем ничего о сопоставимости этих групп по клиническим показателям (см. выше). Кроме того, хотя статистически значимые различия показаны для показателя SDNNindx (p = 0,04), различия в абсолютных показателях были минимальными (47 и 46 мс).

Вышеприведенные рассуждения свидетельствуют о наличии серьезных ограничений в проведенном Т.Г. Нонка и соавт. исследовании, которые необходимо учитывать при трактовке полученных результатов. Тем не менее направление исследования данной группы ученых вызывает интерес и, без сомнения, заслуживает продолжения, особенно в связи с тем что именно в ночные часы происходит большое количество сердечно-сосудистых событий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Xu Y., Yu Y., He L., Wang Y., Gu Y. Predicting efficacy of combined assessment with fragmented QRS and severely depressed heart rate variability on outcome of patients with acute myocardial infarction. Heart Vessels. 2022;37(2):239-249. doi: 10.1007/s00380-021-01930-y.
2. Chen Y., Yu Y., Zou W., Zhang M., Wang Y., Gu Y. Association between cardiac autonomic nervous dysfunction and the severity of coronary lesions in patients with stable coronary artery disease. J Int Med Res. 2018;46(9):3729-3740. doi: 10.1177/0300060518778416.
3. Chen W., Chen H., Jiang W., Chen C., Xu M., Ruan H., Chen H., Yu Z., Chen S. Heart rate variability and heart rate asymmetry in adolescents with major depressive disorder during nocturnal sleep period. BMC Psychiatry. 2025;25(1):497. doi: 10.1186/s12888-025-06911-3.
4. Stapelberg N.J., Hamilton-Craig I., Neumann D.L., Shum D.H., McConnell H. Mind and heart: heart rate variability in major depressive disorder and coronary heart disease - a review and recommendations. Aust N Z J Psychiatry. 2012;46(10):946-57. doi: 10.1177/0004867412444624.
5. Wilkowska A., Rynkiewicz A., Wdowczyk J., Landowski J., Cubała W.J. Heart rate variability and incidence of depression during the first six months following first myocardial infarction. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:1951-1956. doi: 10.2147/NDT.S212528.
6. Zhao Z., Liang J., Hou S., Zhu G., Liu N., Hao W., Xu Z. Association of heart rate variability with preoperative acute insomnia in patients scheduled for elective surgery. Front Neurol. 2025;16:1513395. doi: 10.3389/fneur.2025.1513395.
7. Нонка Т.Г., Лебедева Е.В., Репин А.Н. Инсомния и нарушение вариабельности ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца и депрессивными расстройствами. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3):6-13. doi:10.17802/2306-1278-2025-14-3-6-13. [Nonka T.G., Lebedeva E.V., Repin A.N. Insomnia and disorders in heart rate variability in patients with coronary heart disease and depressive disorders. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3):6-13. doi:10.17802/2306-1278-2025-14-3-6-13. (In Russian)]

УДК 616.126.5-089-06:616.89-008.44/48
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-16-26

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА: ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

И.В. Тарасова, Д.С. Куприянова, А.С. Соснина, И.Д. Сырова, О.А. Трубникова, Р.С. Тарасов

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

Основные положения

• Впервые продемонстрирована связь между увеличением длительности транскатетерной имплантации аортального клапана и ухудшением памяти и внимания, а также более низкой частотой альфа-активности, что свидетельствует о неблагоприятных изменениях деятельности нейронных сетей.

Цель	Изучить нейрофизиологические показатели пациентов, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана (ТИАК), в зависимости от длительности вмешательства.
Материалы и методы	В проспективное исследование включены 53 пациента, из них 13 мужчин. Все больные разделены на две группы в зависимости от длительности ТИАК: до 90 мин включительно (n = 21) и более 90 мин (n = 32). Для определения состояния мозговых функций пациентов, перенесших ТИАК, использованы предоперационный когнитивный скрининг, расширенное нейропсихологическое тестирование с определением послеоперационной когнитивной дисфункции и электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование за 1–2 дня до и на 5–7-е сутки после вмешательства.
Результаты	У большинства пациентов (83%) определен сниженный предоперационный когнитивный статус (36% – тяжелые, 47% – умеренные когнитивные нарушения). Расширенное нейропсихологическое тестирование на 5–7-е сутки после ТИАК продемонстрировало, что пациенты с продолжительной ТИАК имели худшую врабатываемость и большую истощаемость системы направленного внимания, а также запоминали меньше слов, чем пациенты со временем вмешательства менее 90 мин. Также обнаружено, что у лиц с длительным временем проведения ТИАК на 5–7-е сутки после вмешательства центральная частота ЭЭГ-активности (альфа-пик) была ниже, чем у лиц с меньшей продолжительностью операции. Выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между временем проведения ТИАК и центральной частотой ЭЭГ-активности.
Заключение	Установлена значимость продолжительности ТИАК как комплексного показателя, предположительно связанного с особенностями проводимого вмешательства, такими как механизмы материальной эмболии и нарушения перфузии головного мозга. Дальнейшие исследования нейрофизиологического статуса пациентов при ТИАК должны быть направлены на идентификацию конкретных периоперационных факторов и механизмов, приводящих к повреждению головного мозга и послеоперационной когнитивной дисфункции.
Ключевые слова	Транскатетерная имплантация аортального клапана • Нейрофизиологический статус • Послеоперационная когнитивная дисфункция • Электроэнцефалография

Поступила в редакцию: *18.02.2025;* ***поступила после доработки:*** *27.02.2025;* ***принята к печати:*** *07.03.2025*

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

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

IMPACT OF DURATION OF TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION ON NEUROPHYSIOLOGICAL OUTCOMES OF PATIENTS AFTER THE INTERVENTION

I.V. Tarasova, D.S. Kupriyanova, A.S. Sosnina, I.D. Syrova, O.A. Trubnikova, R.S. Tarasov

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

Highlights

• For the first time we have established an association between a prolonged duration of aortic valve implantation and deterioration of memory and attention, as well as a lower frequency of alpha activity, which indicates adverse changes in neural network activity.

Aim	To examine the neurophysiological parameters of patients who underwent transcatheter aortic valve implantation (TAVI), taking into account the intervention's duration.
Methods	The prospective study involved 53 patients, 13 of whom were men. All patients were divided into two groups depending on the duration of TAVI: up to 90 min (n = 21) and more than 90 min (n = 32). To determine the state of brain function in patients who underwent TAVI, preoperative cognitive screening, extended neuropsychological testing to determine postoperative cognitive dysfunction (POCD), and electroencephalographic (EEG) study 1–2 days before and 5–7 days after TAVI were conducted.
Results	The majority of patients (83%) had a decreased preoperative cognitive status (36% severe, 47% moderate cognitive impairment). Extended neuropsychological testing at 5–7 days after TAVI demonstrated that the patients with a longer TAVI time had worse adaptation and greater exhaustion of the directed attention system, and remembered fewer words than the patients with an intervention time of less than 90 minutes. The patients with a longer TAVI time had a lower central frequency of EEG activity (alpha peak) at 5–7 days after TAVI than those with a shorter intervention time. The duration of TAVI has a statistically significant negative correlation with the central frequency of EEG activity.
Conclusion	The results of the study demonstrated the significance of TAVI duration as a complex indicator, possibly associated with the features of the intervention, such as mechanisms of material embolism and impaired cerebral perfusion. The identification of specific perioperative factors and mechanisms that contribute to brain damage and POCD should be the focus of further investigation into TAVI patients' neurophysiological state.

Keywords	Transcatheter aortic valve implantation • Neurophysiological status • Postoperative cognitive dysfunction • Electroencephalography

Received: *18.02.2025;* ***received in revised form:*** *27.02.2025;* ***accepted:*** *07.03.2025*

Список сокращений

ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана
ЭЭГ – электроэнцефалография
ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция

Введение

Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) признана эффективным вариантом лечения тяжелого аортального стеноза у пациентов, для которых «открытое» вмешательство сопряжено высоким риском осложнений [1, 2]. Несмотря на преимущества, ТИАК может осложниться повреждением головного мозга в результате материальной эмболизации, субстратом которой являются острые и организующиеся тромбы, ткань клапана, стенки артерии, кальций, инородный материал и миокард [3]. Также установлено, что кальцификация аортального клапана увеличивает риск инсульта и снижает выживаемость после ТИАК [4]. Однако более значимой для качества жизни пациентов являются неявные повреждения мозга при ТИАК.

Показано, что количество пациентов с немым повреждением головного мозга, вызванным ТИАК, колеблется от 45 до 100% [5]. Это более мягкое, диффузное повреждение, имеющее стертую клиническую картину, часто не распознается на госпитальном этапе, но имеет далеко идущие последствия в виде нарушения когнитивных функций [6].

Когнитивные нарушения – субъективное или объективное ухудшение процессов получения, переработки и анализа информации вследствие поражения полушарий головного мозга. Послеоперационные когнитивные нарушения существенно обременяют как пациентов и членов их семей, так и систему здравоохранения [7]. На сегодняшний день известно несколько патогенетических механизмов, которые могут приводить к развитию послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД). В их число входят периферический воспалительный ответ организма на хирургическую травму, которая способствует развитию нейровоспалительного процесса, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера с последующим нейрональным повреждением, а также ишемия и предшествующие нейродегенеративные заболевания головного мозга [8].

Установлено, что базовое состояние когнитивного статуса пациентов с тяжелым стенозом аортального клапана было значительно ниже такового у лиц того же возраста, пола и уровня образования без стеноза аортального клапана [9]. В нашей предыдущей работе показано, что 80% пациентов со стенозом аортального клапана имели умеренное или тяжелое когнитивное расстройство по Монреальской шкале когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) [10]. Однако в литературе представлены данные об улучшении когнитивных функций после ТИАК [11, 12]. Так, показано, что когнитивное улучшение было более выраженным у пациентов с меньшими показателями площади открытия аортального клапана и большей обструкцией сердечного выброса [11]. Предполагается, что когнитивное функционирование у данных больных улучшается за счет увеличения сердечного выброса после ТИАК и улучшения мозгового кровотока [6]. Следует отметить, что позитивные эффекты ТИАК, влияющие на когнитивный статус, могут быть обусловлены еще рядом факторов, например исходным клиническим и когнитивным статусом пациентов, параметрами оперативного вмешательства.

Расширение показаний к процедуре ТИАК, рост числа проводимых вмешательств и доли пациентов младше 65 лет приводят к ужесточению требований к безопасности и качеству транскатетерного вмешательства, включая сохранение когнитивного статуса больных. Клинические исследования, основанные на применении стандартной оценки неврологического статуса, менее информативны в сравнении с нейрофизиологическими методами и не позволяют в полной мере выявить когнитивные нарушения. Безопасность и эффективность вмешательства в отношении функций головного мозга можно оценить с помощью современных нейрофизиологических методов, таких как цифровая многоканальная электроэнцефалография (ЭЭГ) и расширенное нейропсихологическое тестирование. При исследовании локализации и выраженности изменений электрической активности головного мозга, а также структуры нарушений в когнитивных доменах у пациентов с ТИАК можно выявить наиболее уязвимые к периоперационному повреждению области коры головного мозга [13].

Целью настоящего исследования явилось изучение нейрофизиологических показателей пациентов, перенесших ТИАК, с учетом длительности вмешательства.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование включены пациенты НИИ КПССЗ (г. Кемерово) в период с декабря 2021 г. по ноябрь 2024 г. В ходе исследования соблюдены принципы надлежащей клинической практики (приказ Минздрава России № 266 от 19.06.2003) и Хельсинкской декларации ВМА (поправка 2013 г.). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения (протокол № 10 от 23.12.2022). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

1) дегенеративный аортальный стеноз;

2) возраст больного до 85 лет;

3) решение мультидисциплинарного консилиума о транскатетерной коррекции аортального стеноза;

4) добровольное информированное согласие.

Критерии исключения:

1) воспалительные заболевания головного мозга, эпилепсия, травмы;

2) алкогольная или наркотическая зависимость;

3) показатель по шкале MoCA ≤ 18 баллов;

4) показатель шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory (BDI-II)) ≥ 16 баллов;

5) тяжелая коморбидная патология, ограничивающая ожидаемую продолжительность жизни до менее 12 мес.;

6) отказ пациента от начала или продолжения исследования.

В настоящее проспективное исследование были включены 53 пациента (40 женщин и 13 мужчин). При поступлении в учреждение все участники исследования проходили обследование в соответствии со стандартами ведения пациентов кардиологиче-

ского профиля, а также были осмотрены неврологом и прошли магнитно-резонансную томографию головного мозга. Особенностями клинико-анамнестических характеристик этой когорты были доминирование женского пола, медиана возраста 75 лет и существенная коморбидность (табл. 1).

Трехуровневая система оценки состояния мозговых функций

Для определения состояния мозговых функций пациентов, перенесших ТИАК, использован методический подход, включающий когнитивный скрининг, расширенное нейропсихологическое тестирование с определением ПОКД и ЭЭГ-исследование [13]. В предоперационном периоде для включения пациентов в исследование оценен их базовый когнитивный статус с помощью скринингового психометрического инструмента – шкалы MoCA. После включения пациентов в исследование за 1–2 дня до и на 5–7-е сутки после ТИАК проведена расширенная психометрия, включавшая тестирование функций внимания, кратковременной памяти, психомоторной скорости и исполнительных функций. Расширенная психометрия проведена на психофизиологическом программно-аппаратном комплексе Status PF. ПОКД выявлена на 5–7-е сутки после ТИАК с применением критерия «20–20» согласно изменениям 12 когнитивных показателей в послеоперационном периоде.

ЭЭГ-исследование проведено в те же временные периоды, что и расширенная психометрия. Регистрация ЭЭГ в состоянии покоя с закрытыми глазами выполнена в течение 5 мин с помощью системы Neuvo SynAmps2 (Compumedics, США). Подробнее регистрация ЭЭГ описана ранее [13].

Статистический анализ

Обработка результатов исследования осуществлена с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. for Windows (StatSoft, Inc., США). Нормальность распределения определена по критерию Шапиро – Уилка. При отсутствии нормального распределения количественные показатели были представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей (Me [Q25; Q75]), для анализа зависимых показателей были использованы непараметрический критерий Уилкоксона, для независимых – критерий Манна – Уитни. Для нормализации распределения показателей ЭЭГ осуществлено логарифмирование их значений, после чего для поиска различий в средних значениях показателей применен t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Статистически значимыми считались различия $p < 0,05$.

Результаты

С использованием скрининговой нейропсихологической шкалы MoCA у большинства пациентов установлен сниженный когнитивный статус: медиана показателя составила 24 [21; 26] балла. У 36% пациентов наблюдались тяжелые, у 47% – умеренные когнитивные нарушения, только 17% больных не имели когнитивного снижения.

По данным расширенного психометрического тестирования, в раннем послеоперационном периоде наблюдалось ухудшение ряда когнитивных показателей, что обусловило высокую частоту (75%) ПОКД в обследованной когорте пациентов. Анализ данных расширенного нейропсихологического тестирования показал, что на 5–7-е сутки после ТИАК пациенты хуже запоминали фигуры

Таблица 1. Исходные клинико-анамнестические характеристики пациентов
Table 1. Baseline clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатель / Parameter		Пациенты / Patients (n = 53)
Возраст, лет / Age, years, Me [Q25;75]		75 [71; 79]
Пол / Sex, n (%): женщины / women мужчины / men		 40 (75,5) 13 (24,5)
Сопутствующая патология / Comorbidity, n (%)	Ишемическая болезнь сердца / Coronary artery disease	43 (81,1)
	Значимые поражения коронарных артерий (стеноз ≥ 70%) / Significant coronary artery disease (stenosis ≥ 70%)	15 (28,3)
	Онкопатология в анамнезе / History of oncopathology	7 (13,2)
	Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes	17 (32,1)
	Анамнез нарушения мозгового кровообращения / History of stroke	14 (26,4)
	Хроническая болезнь почек (2–4 ст.) / Chronic kidney disease (stage 2–4)	49 (92,4)
Хроническая сердечная недостаточность (ФК по NYHA) / Chronic heart failure (FC NYHA), n (%) II III–IV		 25 (47,2) 28 (52,8)
EuroScore II, Me [Q25; Q75]		3,2 [2,1; 5,8]
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %, Me [Q25; Q75]		64 [62; 69]

Примечание: *ФК – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.*
Note: *FC – functional class; NYHA – New-York Heart Association.*

и имели сниженный коэффициент внимания (табл. 2). Также в раннем послеоперационном периоде ТИАК отмечены нарушения психомоторных и исполнительных функций. Ускорение психомоторной реакции после вмешательства наблюдалось только в самом простом тесте, тогда как в более сложном тесте «Уровень функциональной подвижности нервных процессов» время реакции ухудшалось и сочеталось с увеличением количества ошибок. Можно предполагать, что это связано с ухудшением тормозных процессов в коре.

Анализ индивидуальных изменений в послеоперационном периоде ТИАК позволил установить ухудшение на ≥ 20% как минимум одного из 12 используемых в тестовой батарее когнитивных показателей у 51 (96%) больного. Ухудшение исполнительных функций наблюдалось у 44 (83%) пациентов. Комбинация снижения исполнительных функций, кратковременной памяти и внимания отмечена у 13 (24%) больных, а снижения исполнительных функций и кратковременной памяти – у 16 (30%).

Далее проанализированы изменения суммарной мощности биопотенциалов ЭЭГ в шести стандартных частотных диапазонах. На 5–7-е сутки после ТИАК у пациентов наблюдалось увеличение показателей низкочастотной тета-активности (4–8 Гц) и снижение высокочастотной бета2-активности (20–30 Гц) по сравнению с предоперационными показателями (рис. 1, *A*).

По данным спектрального картирования, после ТИАК у пациентов определено повышение низкочастотной тета1-активности (с 19 до 46%) и уменьшение высокочастотного альфа2-ритма (с 28 до 4%). Выявленные нарушения соотношения ритмических компонентов ЭЭГ отражали подавление коры нейронной активностью подкорковых регионов мозга (см. рис. 1, *B*).

Следующим этапом изучено влияние продолжительности процедуры ТИАК на когнитивный статус. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности ТИАК: до 90 мин включительно (n = 21) и более 90 мин (n = 32). Клинико-анамнестические характеристики пациентов двух групп были сопоставимы (см. табл. 1). Временная отсечка в 90 мин была выбрана эмпирически, с учетом того, что среднее время выполнения ТИАК в штатном варианте со стандартным ходом основных этапов операции в исполнении опытной бригады не превышает полутора часов.

Частота развития ПОКД составила 80 и 84% в группах до и более 90 мин соответственно (χ^2 = 0,98; p = 0,32). Анализ данных расширенного ней-

Таблица 2. Показатели расширенного нейропсихологического тестирования пациентов до и после транскатетерной имплантации аортального клапана
Table 2. Data of extended neuropsychological testing in patients before and after transcatheter aortic valve implantation

Показатель / Parameter	До ТИАК / Before TAVI	После ТИАК / After TAVI	p	Δ, % относительных изменений / relative changes
Сложная зрительно-моторная реакция / Complex visual-motor reaction:				
время реакции, мс / reaction time, ms, Me [Q25; Q75]	742 [692; 855]	689 [640,5; 775,5]	≤ 0,0001	7,04
ошибки / errors, Me [Q25; Q75]	2 [1; 4]	2 [1; 3]	0,53	–36,35
Уровень функциональной подвижности нервных процессов / Level of functional mobility of nervous processes:				
время реакции, мс / reaction time, ms, Me [Q25; Q75]	548 [502,5; 581]	554,5 [523; 586]	0,11	–2,85
ошибки / errors, Me [Q25; Q75]	24 [20; 28,5]	25 [22; 30]	0,08	–10,20
пропущенные сигналы / missed signals, Me [Q25; Q75]	18,5 [14; 24,5]	16 [10,5; 23,5]	0,07	–9,87
Объем внимания, баллы / Attention capacity, scores, Me [Q25; Q75]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,37	–17,03
Корректурная проба Бурдона / Bourdon's test:				
число обработанных знаков на 1-й минуте / processed symbols on 1st minute, Me [Q25; Q75]	43 [31; 67]	46 [36; 61]	0,69	–19,58
число обработанных знаков на 4-й минуте / processed symbols on 4th minute, Me [Q25; Q75]	84 [48; 101]	77 [58; 94]	0,68	–1,50
коэффициент внимания, баллы / attention coefficient, Me [Q25; Q75]	34 [26; 47]	33 [25;49]	0,09	5,34
Запоминание 10 фигур / Memorizing 10 figures, Me [Q25; Q75]	9 [6; 9]	8 [6; 8]	0,003	7,20
Запоминание 10 чисел / Memorizing 10 numbers, Me [Q25; Q75]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,13	–27,47
Запоминание 10 слов / Memorizing 10 words, Me [Q25; Q75]	4 [3; 5]	4 [4; 5]	0,61	–14,51

Примечание: *ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана.*
Note: *TAVI – transcatheter aortic valve implantation.*

ропсихологического тестирования позволил установить, что пациенты с длительным временем проведения ТИАК в раннем послеоперационном периоде (5–7-е сутки) имели, по данным корректурной пробы Бурдона, худшую врабатываемость и большую истощаемость системы направленного внимания, а также меньше перерабатывали знаков в течение всего задания, чем пациенты, у которых время вмешательства составило менее 90 мин. Также обнаружено, что пациенты с более длительным временем проведения ТИАК запоминали меньше слов, чем больные, у которых время вмешательства составило менее 90 мин (табл. 3).

По данным ЭЭГ-исследования, увеличение продолжительности ТИАК ассоциировано с нарушениями активности головного мозга. Установлено, что у пациентов с более длительным временем проведения ТИАК в раннем послеоперационном периоде (5–7-е сутки) центральная частота ЭЭГ-активности (альфа-пик) была ниже, чем у пациентов с меньшим временем вмешательства (8,5 и 9,2 Гц соответственно, p = 0,02). Также выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между временем проведения ТИАК и центральной частотой ЭЭГ-активности (R = –0,37; p = 0,036) (рис. 2). Таким образом, длительное время проведения ТИАК было ассоциировано с более низкой частотой альфа-активности, что свидетельствует о неблагоприятных изменениях деятельности нейронных сетей.

Обсуждение

На основании проведенного анализа определена высокая частота снижения базового когнитивного статуса (83%) у пациентов-кандидатов на ТИАК, что является одной из возможных причин, выявленных в послеоперационном периоде мозгового повреждения и высокой частоты ПОКД (75%). Сле-

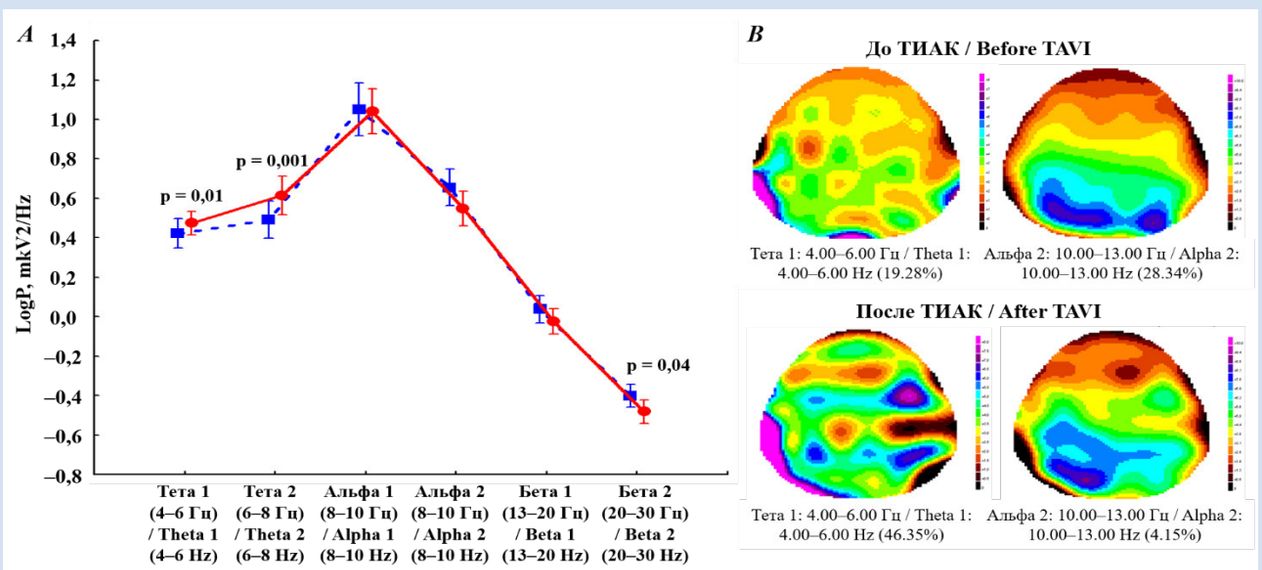


Рисунок 1. Изменения ЭЭГ-показателей после транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК). *А – показатели суммарной мощности биопотенциалов в частотных диапазонах (тета1, 2, альфа1, 2 и бета1, 2); В – данные спектрального картирования тета- и альфа-активности*

Figure 1. Changes in EEG parameters after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *A – parameters of the total power of biopotentials in frequency ranges (theta 1,2, alpha 1,2 and beta 1,2); B – spectral mapping data of theta and alpha activity*

Таблица 3. Показатели внимания и кратковременной памяти у пациентов после транскатетерной имплантации аортального клапана

Table 3. Attention and short-term memory indicators in patients after transcatheter aortic valve implantation

Показатель / Parameter	ТИАК / TAVI ≤ 90 мин / min	ТИАК / TAVI > 91 мин / min	p
Корректурная проба Бурдона / Bourdon's test:			
число обработанных знаков на 1-й минуте / processed symbols on 1st minute, Me [Q25; Q75]	60 [55; 68]	42 [37; 54]	0,02
число обработанных знаков на 4-й минуте / processed symbols on 4th minute, Me [Q25; Q75]	90 [81; 98]	66 [58; 94]	0,03
коэффициент внимания, баллы / attention coefficient, scores, Me [Q25; Q75]	35,5 [28; 46]	33 [26; 48]	0,17
всего переработано знаков / total processed symbols, Me [Q25; Q75]	313 [247; 349]	227 [205; 265]	0,03
Запоминание 10 слов / Memorizing 10 words, Me [Q25; Q75]	5 [4; 5]	4 [3; 5]	0,025

Примечание: *ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана.*
Note: *TAVI – transcatheter aortic valve implantation.*

дует отметить, что пациенты, направленные на ТИАК, представляют собой популяцию пожилого возраста со множественными сопутствующими заболеваниями и высоким риском развития послеоперационных осложнений [2, 14]. Из проведенного ранее метаанализа известно, что новые ишемические поражения мозга обнаружены у большого процента пациентов, перенесших ТИАК, при этом у большинства больных были множественные, распространенные ишемические поражения разных размеров, что предположительно указывает на их связь с эмболизацией тромботическим материалом или тканевым детритом, смещенным во время процедуры [5].

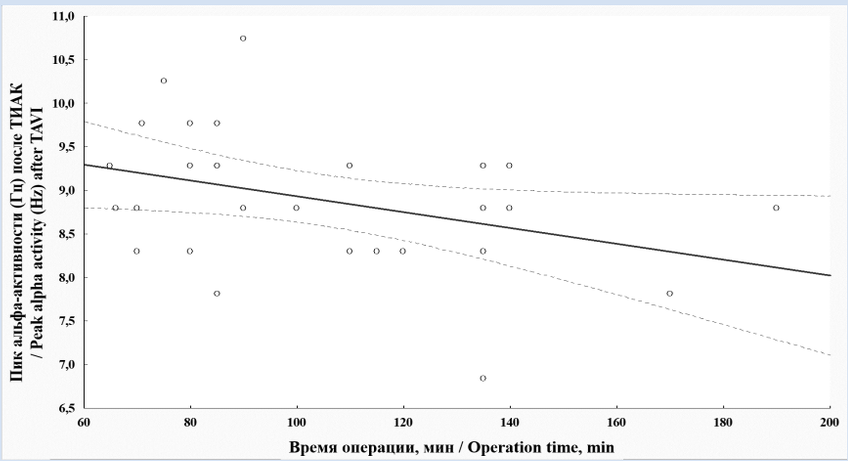


Рисунок 2. Корреляционная связь между продолжительностью транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) и центральной частотой ЭЭГ-активности
Figure 2. Correlation between the duration of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and the central frequency of EEG activity

Представляет интерес один из недавних метаанализов, в котором показаны противоречивые результаты при сравнении частоты инсультов и когнитивных нарушений, обусловленных ТИАК и хирургической заменой аортального клапана. Авторами отмечены различия в диагностических критериях и нейрокогнитивном тестировании. Особое внимание в данном анализе уделено бессимптомным церебральным ишемическим поражениям головного мозга, описана их связь со снижением нейрокогнитивных показателей после ТИАК. Подчеркнута необходимость стандартизированной визуализации и воспроизводимых методологий для оценки когнитивных изменений после транскатетерной замены аортального клапана [15].

В этой связи необходимо обозначить существенные различия в подходах статистического сравнения когнитивных показателей в общей выборке пациентов до и после ТИАК и оценки ПОКД, которая связана с индивидуальными для каждого пациента изменениями 14 когнитивных показателей, оцененных в настоящем исследовании. Средние показатели в выборке до и после вмешательства подвержены влиянию различных факторов, в частности продолжительности ТИАК, что и продемонстрировано в данной работе. Динамика некоторых показателей в среднем может быть статистически незначима, тогда как критерием ПОКД является 20% снижение 20% показателей из выбранной батареи тестов. Данный критерий был достигнут у 75% пациентов общей когорты исследования и у 80 и 84% больных при продолжительности ТИАК менее и более 90 мин соответственно.

В настоящей работе также установлено, что пациенты после ТИАК демонстрировали признаки корковой дисфункции с увеличением показателей низкочастотной тета-активности (4–8 Гц) и снижением высокочастотной бета2-активности (20–30 Гц) по сравнению с предоперационными данными. При этом длительность проведения ТИАК негативно влияла на когнитивный статус пациентов в раннем послеоперационном периоде (5–7-е сутки), влияние этого фактора было особенно выражено для когнитивных доменов внимания и кратковременной памяти. С высокой продолжительностью ТИАК также ассоциировано замедление центральной частоты альфа-активности.

В исследованиях выявлена связь между когнитивными нарушениями и усиленной активностью низкочастотных осцилляторов [16–18]. Предполагается, что усиление медленных волн в мозговой активности может быть общим признаком повреждения головного мозга, что указывает на нарушение взаимодействия коры и подкорковых структур [16, 18].

В рамках проведенного нами исследования показатель длительности ТИАК был выбран для подтверждения гипотезы о том, что продолжительность операции, вероятно, ассоциируется с комплексом факторов, способных негативным образом отразиться на когнитивном статусе и электрической активности головного мозга. Можно предположить, что исходная степень кальцификации аортального клапана и восходящей аорты, длительность катетеризации левого желудочка, количество инфляций баллонного катетера для вальвулопластики и продолжительность процесса позиционирования транскатетерного аортального протеза связаны с механическим воздействием на дегенеративно измененные кальцинированные створки, что может увеличивать объем и количество фрагментов материальных эмболов, поступающих в церебральный кровоток.

Действительно, данные литературы свидетельствуют о том, что степень кальцификации аортального клапана рассматривается в качестве фактора риска серьезных осложнений и снижения выжива-

емости после ТИАК. Кальцификация выходного тракта левого желудочка была связана с повышенным риском перипроцедурного инсульта и смертности, а также с более короткой выживаемостью в долгосрочной перспективе [19].

В другом исследовании, включившем 2 015 пациентов, перенесших ТИАК, у 72 (3,6%) больных развились цереброваскулярные осложнения. Факторами риска в рамках созданной авторами модели стали анамнез предшествующего цереброваскулярного события, большая площадь аортального клапана (≥ 0,55 см^2), большой угол аорты (≥ 48,5°), повышенная кальцификация правой коронарной створки (≥ 447,2), выходного тракта левого желудочка (≥ 262,4) и восходящей грудной аорты (≥ 116,4) [20].

Предполагается, что длительность сверхчастой кардиостимуляции при ТИАК может оказывать влияние на перфузию внутренних органов и головного мозга и, как следствие, приводить к увеличению частоты встречаемости цереброваскулярных осложнений и ПОКД. В исследовании P. Fefer и коллег [21] при сравнении пациентов, не подвергавшихся кардиостимуляции (0), и лиц, получивших 1–2 и ≥ 3 эпизодов стимуляции (3+), обнаружено, что последние были более склонны к развитию фибрилляции предсердий (15 против 5,6%), кардиостимуляции, острому повреждению почек (28 против 18%), длительной процедурной гипотензии (25 против 0%) и характеризовались большей внутрибольничной (6,5 против 1,7%) и однолетней (18 против 11,1% соответственно) смертностью. В другом исследовании при ТИАК оценивался такой показатель, как насыщение крови кислородом в головном мозге (rSO_2), указывающий на баланс кислорода и перфузии головного мозга. Снижение rSO_2 > 20% от исходного уровня было связано с церебральной ишемией и повышением периоперационной заболеваемости [22].

Таким образом, продолжительность ТИАК, как комплексный показатель, предположительно связанный с особенностями проводимого вмешательства (механизмы материальной эмболии и нарушения перфузии головного мозга), оказывает особое влияние на развитие нейрокогнитивных осложнений ТИАК.

Заключение

Цереброваскулярные осложнения ТИАК не ограничиваются редкими, но значимыми неврологическими событиями, такими как транзиторная ишемическая атака и инсульт. Особое внимание следует уделить менее выраженным клинически, но имеющим немаловажное медицинское и социальное значение когнитивным нарушениям, проявляющимся ухудшением показателей ряда доменов, памяти, внимания, исполнительного контроля, увеличением числа ошибок при выполнении специализированных тестов. Продемонстрирована значимость продолжительности ТИАК как комплексного показателя, предположительно связанного с особенностями проводимого вмешательства, такими как механизмы материальной эмболии и нарушения перфузии головного мозга. Дальнейшие исследования нейрофизиологического статуса пациентов при ТИАК должны быть направлены на идентификацию конкретных периоперационных факторов и механизмов, приводящих к повреждению головного мозга и развитию ПОКД. Это в свою очередь создаст основу для разработки эффективных стратегических, технических и медикаментозных способов профилактики цереброваскулярных и когнитивных нарушений при транскатетерной замене аортального клапана.

Конфликт интересов

И.В. Тарасова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Куприянова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Соснина заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Д. Сырова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.А. Трубникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках поискового научного исследования № 0419-2023-0002 «Эндоваскулярные, гибридные, экстракорпоральные технологии профилактики и лечения патологии сердца и сосудов в кардиохирургии».

Информация об авторах

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

Куприянова Дарья Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного

Author Information Form

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

Kupriyanova Darya S., Junior Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for

бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9750-5536

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

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

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

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9750-5536

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

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

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

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

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dautzenberg L, Pals JEM, Lefeber GJ, Stella PR, Abawi M, Emmelot-Vonk M, Koek HL. Predictors of clinical outcome following transcatheter aortic valve implantation: a prospective cohort study. Open Heart. 2021 Sep;8(2):e001766. doi: 10.1136/openhrt-2021-001766.

2. Протопопов А.В., Ганюков В.И., Тарасов Р.С. Транскатетерные вмешательства при патологии клапанов сердца. Красноярск: Версо, 2021. 528 с. ISBN 978-5-94285-214-6.

3. Seeger J, Virmani R, Romero M, Gonska B, Rottbauer W, Wöhrle J. Significant Differences in Debris Captured by the Sentinel Dual-Filter Cerebral Embolic Protection During Transcatheter Aortic Valve Replacement Among Different Valve Types. JACC Cardiovasc Interv. 2018 Sep 10;11(17):1683-1693. doi: 10.1016/j.jcin.2018.06.018.

4. Zhang D, Dai X, Wang C, Han K, Wang J, Dong Y, Chen J, Hou L. Aortic valve calcification and risk of stroke:

A systematic review and meta-analysis. J Clin Neurosci. 2018 Sep;55:32-37. doi: 10.1016/j.jocn.2018.07.016.

5. Pagnesi M, Martino EA, Chiarito M, Mangieri A, Jabbour RJ, Van Mieghem NM, Kodali SK, Godino C, Landoni G, Colombo A, Latib A. Silent cerebral injury after transcatheter aortic valve implantation and the preventive role of embolic protection devices: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2016;221:97-106. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.143.

6. Vlastra W, van Nieuwkerk AC, Bronzwaer AGT, Versteeg A, Bron EE, Niessen WJ, Mutsaerts HJMM, van der Ster BJP, Majoie CBLM, Biessels GJ, Nederveen AJ, Daemen MJAP, van Osch MJP, Baan J, Piek JJ, Van Lieshout JJ, Delewi R. Cerebral Blood Flow in Patients with Severe Aortic Valve Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. J Am Geriatr Soc. 2021 Feb;69(2):494-499. doi: 10.1111/jgs.16882.

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

8. Зозуля М.В., Ленькин А.И., Курапеев И.С., Лебединский К.М. Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения. Анестезиология и реаниматология. 2019;(3):25 33. doi: 10.17116/anaesthesiology201903125

9. Abdul-Jawad Altisent O, Ferreira-Gonzalez I, Marsal JR, Ribera A, Auger C, Ortega G, Cascant P, Urena M, Del Blanco BG, Serra V, Sureda C, Igual A, Rovira A, González-Alujas MT, Gonzalez A, Puri R, Cuellar H, Tornos P, Rodés-Cabau J, Garcia-Dorado D. Neurological damage after transcatheter aortic valve implantation compared with surgical aortic valve replacement in intermediate risk patients. Clin Res Cardiol. 2016;105(6):508-17. doi: 10.1007/s00392-015-0946-9.

10. Тарасова И.В., Тарасов Р.С., Сырова И.Д., Соснина А.С., Куприянова Д.С., Колесников А.Ю., Трубникова О.А., Ганюков В.И. Клинические и нейрофизиологические результаты транскатетерной имплантации аортального клапана. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023;11 (3): 57-67. doi: 10.33029/2308-1198-2023-11-3-57-67.

11. Schoenenberger AW, Zuber C, Moser A, Zwahlen M, Wenaweser P, Windecker S, Carrel T, Stuck AE, Stortecky S. Evolution of Cognitive Function After Transcatheter Aortic Valve Implantation. Circ Cardiovasc Interv. 2016;9(10):e003590. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS

12. Olszewska-Turek K, Tokarek T, Dziewierz A, Rajtar-Zembaty A, Partyński B, Sorysz D, Dariusz Dudek, Bętkowska-Korpała B. Changes in cognitive functions and quality of life in patients after transcatheter aortic valve implantation. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2020;16(1):82-88. doi: 10.5114/aic.2020.93915.

13. Тарасова И.В., Тарасов Р.С., Трубникова О.А., Ганюков В.И. Тарасова И.В., Тарасов Р.С., Трубникова О.А., Ганюков В.И. Методический подход к оценке нейрофизиологического статуса пациентов, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(2):6-17. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-2-6-16.

14. Besir B, Kapadia SR. Cerebral Embolic Protection: Is There a Benefit for Left Atrial and Mitral Valve Procedures? Curr Cardiol Rep. 2024;26(12):1341-1346. doi: 10.1007/s11886-024-02132-4.

15. Mangold AS, Benincasa S, Sanders BM, Patel K, Mitrev L. Neurological Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Review. Anesth Analg. 2024;139(5):986-996. doi: 10.1213/ANE.0000000000007087.

16. Babiloni C, Blinowska K, Bonanni L, Cichocki A, De Haan W, Del Percio C, Dubois B, Escudero J, Fernández A, Frisoni G, Guntekin B, Hajos M, Hampel H, Ifeachor E, Kilborn K, Kumar S, Johnsen K, Johannsson M, Jeong J, LeBeau F, Lizio R, Lopes da Silva F, Maestú F, McGeown WJ, McKeith I, Moretti DV, Nobili F, Olichney J, Onofrj M, Palop JJ, Rowan M, Stocchi F, Struzik ZM, Tanila H, Teipel S, Taylor JP, Weiergräber M, Yener G, Young-Pearse T, Drinkenburg WH, Randall F. What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons. Neurobiol Aging. 2020;85:58-73. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008.

17. Giustiniani A, Danesin L, Bozzetto B, Macina A, Benavides-Varela S, Burgio F. Functional changes in brain oscillations in dementia: a review. Rev Neurosci. 2022;34(1):25-47. doi: 10.1515/revneuro-2022-0010.

18. Pascarella A, Manzo L, Ferlazzo E. Modern neurophysiological techniques indexing normal or abnormal brain aging. Seizure. 2024: S1059-1311(24)00194-8. doi: 10.1016/j.seizure.2024.07.001.

19. Pollari F, Hitzl W, Vogt F, Cuomo M, Schwab J, Söhn C, Kalisnik JM, Langhammer C, Bertsch T, Fischlein T, Pfeiffer S. Aortic valve calcification as a risk factor for major complications and reduced survival after transcatheter replacement. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2020;14(4):307-313. doi: 10.1016/j.jcct.2019.12.001.

20. Maier O, Bosbach G, Piayda K, Afzal S, Polzin A, Westenfeld R, Jung C, Kelm M, Zeus T, Veulemans V. Cerebrovascular Events after Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Difficulty in Predicting the Unpredictable. J Clin Med. 2022;11(13):3902. doi: 10.3390/jcm11133902.

21. Fefer P, Bogdan A, Grossman Y, Berkovitch A, Brodov Y, Kuperstein R, Segev A, Guetta V, Barbash IM. Impact of Rapid Ventricular Pacing on Outcome After Transcatheter Aortic Valve Replacement. J Am Heart Assoc. 2018;7(14):e009038. doi: 10.1161/JAHA.118.009038.

22. Brodt J, Vladinov G, Castillo-Pedraza C, Cooper L, Maratea E. Changes in cerebral oxygen saturation during transcatheter aortic valve replacement. J Clin Monit Comput. 2016;30(5):649-53. doi: 10.1007/s10877-015-9758-8.

REFERENCES

1. Dautzenberg L, Pals JEM, Lefeber GJ, Stella PR, Abawi M, Emmelot-Vonk M, Koek HL. Predictors of clinical outcome following transcatheter aortic valve implantation: a prospective cohort study. Open Heart. 2021 Sep;8(2):e001766. doi: 10.1136/openhrt-2021-001766.

2. Protopopov A.V., Ganjukov V.I., Tarasov R.S. Transcatheter interventions for heart valve pathology. Krasnojarsk: Verso, 2021. 528 s. (In Russ.) ISBN 978-5-94285-214-6.

3. Seeger J, Virmani R, Romero M, Gonska B, Rottbauer W, Wöhrle J. Significant Differences in Debris Captured by the Sentinel Dual-Filter Cerebral Embolic Protection During Transcatheter Aortic Valve Replacement Among Different Valve Types. JACC Cardiovasc Interv. 2018 Sep 10;11(17):1683-1693. doi: 10.1016/j.jcin.2018.06.018.

4. Zhang D, Dai X, Wang C, Han K, Wang J, Dong Y, Chen J, Hou L. Aortic valve calcification and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. J Clin Neurosci. 2018 Sep;55:32-37. doi: 10.1016/j.jocn.2018.07.016.

5. Pagnesi M, Martino EA, Chiarito M, Mangieri A, Jabbour RJ, Van Mieghem NM, Kodali SK, Godino C, Landoni G, Colombo A, Latib A. Silent cerebral injury after transcatheter aortic valve implantation and the preventive role of embolic protection devices: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2016;221:97-106. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.143.

6. Vlastra W, van Nieuwkerk AC, Bronzwaer AGT, Versteeg A, Bron EE, Niessen WJ, Mutsaerts HJMM, van der Ster BJP, Majoie CBLM, Biessels GJ, Nederveen AJ, Daemen MJAP, van Osch MJP, Baan J, Piek JJ, Van Lieshout JJ, Delewi R. Cerebral Blood Flow in Patients with Severe Aortic Valve Stenosis

Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. J Am Geriatr Soc. 2021 Feb;69(2):494-499. doi: 10.1111/jgs.16882.

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

8. Zozulya MV, Lenkin AI, Kurapeev IS, Lebedinskii KM. Postoperative cognitive disorders: the pathogenesis, methods of prevention and treatment. Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2019;(3):25 33. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology201903125

9. Abdul-Jawad Altisent O, Ferreira-Gonzalez I, Marsal JR, Ribera A, Auger C, Ortega G, Cascant P, Urena M, Del Blanco BG, Serra V, Sureda C, Igual A, Rovira A, González-Alujas MT, Gonzalez A, Puri R, Cuellar H, Tornos P, Rodés-Cabau J, Garcia-Dorado D. Neurological damage after transcatheter aortic valve implantation compared with surgical aortic valve replacement in intermediate risk patients. Clin Res Cardiol. 2016;105(6):508-17. doi: 10.1007/s00392-015-0946-9.

10. Tarasova I.V., Tarasov R.S., Syrova I.D., Sosnina A.S., Kupriyanova D.S., Kolesnikov A.Yu., Trubnikova O.A., Ganyukov V.I. Clinical and neurophysiological outcomes of transcatheter aortic valve implantation. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (3): 57–67. (In Russ) doi: 10.33029/2308-1198-2023-11-3-57-67.

11. Schoenenberger AW, Zuber C, Moser A, Zwahlen M, Wenaweser P, Windecker S, Carrel T, Stuck AE, Stortecky S. Evolution of Cognitive Function After Transcatheter Aortic Valve Implantation. Circ Cardiovasc Interv. 2016;9(10):e003590. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS

12. Olszewska-Turek K, Tokarek T, Dziewierz A, Rajtar-Zembaty A, Partyński B, Sorysz D, Dariusz Dudek, Bętkowska-Korpała B. Changes in cognitive functions and quality of life in patients after transcatheter aortic valve implantation. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2020;16(1):82-88. doi: 10.5114/aic.2020.93915.

13. Tarasova I.V., Tarasov R.S., Trubnikova O.A., Ganyukov V.I. The methodological approach to the assessment of the neurophysiological status in patients with transcatheter aortic valve implantation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(2):6-17. (In Russ.) doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-2-6-16.

14. Besir B, Kapadia SR. Cerebral Embolic Protection: Is There a Benefit for Left Atrial and Mitral Valve Procedures? Curr Cardiol Rep. 2024;26(12):1341-1346. doi: 10.1007/s11886-024-02132-4.

15. Mangold AS, Benincasa S, Sanders BM, Patel K, Mitrev L. Neurological Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Review. Anesth Analg. 2024;139(5):986-996. doi: 10.1213/ANE.0000000000007087.

16. Babiloni C, Blinowska K, Bonanni L, Cichocki A, De Haan W, Del Percio C, Dubois B, Escudero J, Fernández A, Frisoni G, Guntekin B, Hajos M, Hampel H, Ifeachor E, Kilborn K, Kumar S, Johnsen K, Johannsson M, Jeong J, LeBeau F, Lizio R, Lopes da Silva F, Maestú F, McGeown WJ, McKeith I, Moretti DV, Nobili F, Olichney J, Onofrj M, Palop JJ, Rowan M, Stocchi F, Struzik ZM, Tanila H, Teipel S, Taylor JP, Weiergräber M, Yener G, Young-Pearse T, Drinkenburg WH, Randall F. What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons. Neurobiol Aging. 2020;85:58-73. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008.

17. Giustiniani A, Danesin L, Bozzetto B, Macina A, Benavides-Varela S, Burgio F. Functional changes in brain oscillations in dementia: a review. Rev Neurosci. 2022;34(1):25-47. doi: 10.1515/revneuro-2022-0010.

18. Pascarella A, Manzo L, Ferlazzo E. Modern neurophysiological techniques indexing normal or abnormal brain aging. Seizure. 2024: S1059-1311(24)00194-8. doi: 10.1016/j.seizure.2024.07.001.

19. Pollari F, Hitzl W, Vogt F, Cuomo M, Schwab J, Söhn C, Kalisnik JM, Langhammer C, Bertsch T, Fischlein T, Pfeiffer S. Aortic valve calcification as a risk factor for major complications and reduced survival after transcatheter replacement. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2020;14(4):307-313. doi: 10.1016/j.jcct.2019.12.001.

20. Maier O, Bosbach G, Piayda K, Afzal S, Polzin A, Westenfeld R, Jung C, Kelm M, Zeus T, Veulemans V. Cerebrovascular Events after Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Difficulty in Predicting the Unpredictable. J Clin Med. 2022;11(13):3902. doi: 10.3390/jcm11133902.

21. Fefer P, Bogdan A, Grossman Y, Berkovitch A, Brodov Y, Kuperstein R, Segev A, Guetta V, Barbash IM. Impact of Rapid Ventricular Pacing on Outcome After Transcatheter Aortic Valve Replacement. J Am Heart Assoc. 2018;7(14):e009038. doi: 10.1161/JAHA.118.009038.

22. Brodt J, Vladinov G, Castillo-Pedraza C, Cooper L, Maratea E. Changes in cerebral oxygen saturation during transcatheter aortic valve replacement. J Clin Monit Comput. 2016;30(5):649-53. doi: 10.1007/s10877-015-9758-8.

Для цитирования: *Тарасова И.В., Куприянова Д.С., Соснина А.С., Сырова И.Д., Трубникова О.А., Тарасов Р.С. Нейрофизиологические показатели у пациентов после транскатетерной имплантации аортального клапана: влияние длительности вмешательства. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 16-26. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-16-26*

To cite: *Tarasova I.V., Kupriyanova D.S., Sosnina A.S., Syrova I.D., Trubnikova O.A., Tarasov R.S. Impact of duration of transcatheter aortic valve implantation on neurophysiological outcomes of patients after the intervention. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 16-26. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-16-26*

УДК 616-77:615.47.014.47:612.084
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-27-39

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ

М.Ю. Ханова, Е.О. Кривкина, Е.А. Сенокосова, А.В. Синицкая, В.Г. Матвеева, А.В. Миронов, Л.В. Антонова

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения

• При разработке сосудистых протезов часто встречаемыми осложнениями являются гиперплазия неоинтимы и аневризмообразование. Для эффективной сборки новообразованной ткани на основе биодеградируемых протезов и направленного ремоделирования актуальным представляется создание дополнительных стимулов. Проведена сравнительная оценка ремоделирования на основе биодеградируемых сосудистых протезов в зависимости от наличия проангиогенных факторов и влияния антибактериального агента на модели сонной артерии овцы.

Цель	Сравнительное описание ремоделирования двух типов протезов в зависимости от наличия или отсутствия проангиогенных факторов и влияния антибактериального агента.
Материалы и методы	Изготовлены два типа биодеградируемых сосудистых протезов из поли(3-гидроксибутирата-ко-3-гидроксивалерата) (PHBV) и поли(ε-капролактона) (PCL) методом электроспиннинга. На внутренней поверхности первого типа сосудистых протезов PHBV/PCL/Ilo/A формировали лекарственное покрытие из катионного амфифила и илопроста, а также создавали армирующую спираль методом послойного наплавления. При изготовлении второго типа сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo на этапе электроспиннинга вводили композицию ростовых факторов (GFmix): фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и хемоаттрактантную молекулу (SDF-1α). Дополнительно для придания тромборезистентных свойств модифицировали илопрост и гепарин посредством комплексообразования через поливинилпирролидон. Полученные протезы имплантировали в сонную артерию овцы (n = 12). Эксплантированные сосудистые протезы исследованы с помощью гистологического и иммунофлуоресцентного окрашивания, а также исследован генетический профиль ремоделирования сосудистой стенки методом количественной полимеразной цепной реакции.
Результаты	По результатам гистологического и иммунофлуоресцентного исследований на основе протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo сформирована трехслойная сосудистая неоткань без отложений кальцификатов. Генетическое исследование показало, что через 6 мес. после имплантации ремоделирование в сравнении с сонной артерией овцы протекало в воспалительной среде (*IL1A, IL4, IL8*), а также характеризовалось воспалительной активацией эндотелия (*KLF4*). Сосудистая стенка, сформированная на основе протезов PHBV/PCL/Ilo/A, отличалась наличием гиперплазии неоинтимы, повышенной экспрессией противовоспалительного *IL10*, что может указывать на развитие хронического воспалительного процесса. Также характеризовалась формированием сети vasa vasorum в адвентиции и повышенной экспрессией гена *CXCR4*, кодирующего рецептор, связанный с ангиогенезом. В двух исследуемых группах не обнаружено признаков острого воспаления, однако выявлено расширение сосудистого просвета по типу аневризматического расширения. При сравнении неоткани, сформированной на основе протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo, с неотканью на основе протезов PHBV/PCL/Ilo/A наблюдался меньший уровень экспрессии провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также молекул воспалительной и протромботической активации эндотелиальных клеток.

Для корреспонденции: *Марьям Юрисовна Ханова, khanovam@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Maryam Yu. Khanova, khanovam@gmail.com; 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Заключение	Ростовые факторы, введенные в состав протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo, способны модулировать микроокружение, которое через полгода после имплантации привело к формированию трехслойной сосудистой неоткани. Данная неоткань, в сравнении с таковой на основе PHBV/PCL/Ilo/A, характеризуется снижением уровня экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов и хемокина, а также молекул воспалительной и протромботической активации эндотелия.

Ключевые слова	Сосудистые протезы • Ремоделирование • Биодеградируемые полимеры • Сосудистый протез малого диаметра • Атромбогенное лекарственное покрытие • Катионный амфифил

Поступила в редакцию: *24.01.2025;* ***поступила после доработки:*** *10.02.2025;* ***принята к печати:*** *20.02.2025*

MORPHOGENETIC FEATURES OF REMODELING OF BIODEGRADABLE VASCULAR GRAFTS DEPENDING ON THEIR FUNCTIONAL COMPONENT

M.Yu. Khanova, E.O. Krivkina, E.A. Senokosova, A.V. Sinitskaya, V.G. Matveeva, A.V. Mironov, L.V. Antonova

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

Highlights

• Neointimal hyperplasia and aneurysm formation are common complications in the development of vascular grafts. For the effective assembly of newly formed tissue based on biodegradable grafts and targeted remodeling, the creation of additional incentives is an urgent issue. The study involved comparative assessment of remodeling based on biodegradable vascular grafts, depending on the presence of proangiogenic factors and the effect of an antibacterial agent on the sheep carotid artery model.

Aim	To comparatively describe remodeling of two types of grafts, depending on the presence or absence of proangiogenic factors and the influence of an antibacterial agent.
Methods	Two types of biodegradable vascular grafts were made from poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHBV) and poly(ε-caprolactone) (PCL) by electrospinning. On the inner surface of the PHBV/PCL/Ilo/A vascular grafts, a drug coating was formed from cationic amphiphile and iloprost, and a reinforcing spiral frame was created by extrusion. In the manufacture of the PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo vascular grafts, a composition of growth factors (GFmix) was introduced at the electrospinning stage: vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF) and a chemoattractant molecule (SDF-1α). Additionally, iloprost and heparin were modified by complexation via polyvinylpyrrolidone to impart thromboresistant properties. The resulting grafts were implanted into the carotid artery of a sheep (n = 12). The explanted vascular grafts were examined using histological and immunofluorescence staining, the genetic profile of vascular wall remodeling was studied by quantitative polymerase chain reaction.
Results	According to the results of histological and immunofluorescence studies, a newly formed three-layer structure of vascular tissue without calcification deposits formed on the PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo grafts. Genetic study showed that at 6 months of implantation, remodeling, compared to the sheep carotid artery, occurred in an inflammatory environment (*IL1A, IL4, IL8*), and was also characterized by inflammatory activation of the endothelium (*KLF4*). The newly formed vascular wall formed on the basis of the PHBV/PCL/Ilo/A grafts showed signs of neointimal hyperplasia and increased expression of anti-inflammatory *IL10*, which might reflect the development of a chronic inflammatory process. Moreover, it showed the formation of a vasa vasorum network in the adventitia and increased expression of the CXCR4 gene, encoding a receptor associated with angiogenesis. There were no signs of acute inflammation in both study groups, however, we detected aneurysmal expansion of vascular lumen. When comparing a newly formed vascular tissue formed on the PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo grafts to a newly formed vascular tissue

	on the PHBV/PCL/Ilo/A grafts, we observed a lower level of expression of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, as well as molecules of inflammatory and prothrombotic activation of endothelial cells.
Conclusion	Growth factors introduced into the composition of the PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo grafts are capable of modulating the microenvironment. After 6 months of implantation it led to the newly formed three-layer structure of vascular tissue, characterized by a decrease in the level of expression of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines, as well as molecules of inflammatory and prothrombotic activation of the endothelium compared to the newly formed vascular tissue on the PHBV/PCL/Ilo/A grafts.

Keywords Vascular grafts • Remodeling • Biodegradable polymers • Small-diameter vascular graft • Atrombogenic drug coating • Cationic amphiphile

Received: *24.01.2025;* ***received in revised form:*** *10.02.2025;* ***accepted:*** *20.02.2025*

Введение

Одним из направлений тканевой сосудистой тканевой инженерии является разработка сосудистых протезов на основе биодеградируемых полимеров, которые в процессе резорбции способны замещаться новообразованными тканями и формировать сосудистую стенку [1]. Распространенным методом изготовления полимерного каркаса сосудистых протезов служит электроспиннинг, поскольку позволяет создавать высокопористый каркас, подходящий для инфильтрации клетками и формирования сложных тканевых структур [2–4]. Однако наибольшую значимость при создании тканеинженерного сосудистого протеза представляет возможность придания конструкции функциональной активности, которая будет обусловлена механизмом действия биологически активных компонентов, используемых для включения в состав протеза [5]. В случае применения биодеградируемых полимеров для создания каркасов протезов взаимодействие клеток и полимеров способно приводить к формированию хронического воспаления вследствие несовершенного фагоцитоза полимера клетками ретикулогистиоцитарной системы [6].

Помимо этого, присутствие персистирующего воспалительного фона косвенно способно спровоцировать гиперплазию неоинтимы и кальцификацию, в том числе через механизм эндотелиально-мезенхимального перехода. Для предотвращения рассинхронизации ремоделирования сосудистого протеза на фоне его биодеградации возможно использовать биологически активные компоненты с проангиогенным действием, которые будут задавать вектор взаимодействия клеток с полимерным каркасом в сторону полноценного тканеобразования [7]. Таким образом, полимерная конструкция является несущей матрицей, а биологически активные компоненты в ее составе – активирующим вектором для формирования ткани, схожей по своему составу с сосудистой стенкой. Эффективность данного подхода была доказана нами в преклинических испытаниях на мелкой и крупной животной модели [8, 9].

Другие подходы, обеспечивающие защиту протеза от развития воспаления, прежде всего включают профилактику инфицирования высокопористой стенки протеза. В разрезе данной проблемы ранее нами был разработан метод формирования на высокопористой поверхности протеза лекарственного покрытия, содержащего катионный амфифил 1,5-бис-(4-тетрадецил-1,4-диазониабицикло[2.2.2] октан-1-ил) пентан тетрабромид (А, ООО «НаноТех-С», Россия), обладающий антимикробными и противовирусными свойствами. Также проведен анализ ремоделирования в преклинических испытаниях протезов на крупной животной модели [10].

Несмотря на множество стратегий тканевой сосудистой инженерии, направленных на стимуляцию тканеобразования, до сих пор недостаточно изучены молекулярные механизмы ремоделирования, в том числе роль иммунного ответа в успешном ремоделировании тканеинженерного сосудистого протеза, вместе с тем упускается возможность иммуномодуляции с целью улучшения результатов регенерации тканей. В настоящем исследовании мы приводим сравнительный анализ морфогенетических особенностей ремоделирования биодеградируемых сосудистых протезов с точки зрения баланса про- и противовоспалительных процессов и результатов формирования организованной сосудистой неоткани в зависимости от функциональной составляющей.

Цель исследования – в сравнительном аспекте изучить морфологические особенности и уровни мРНК в биодеградируемых сосудистых протезах с различной функциональной составляющей спустя 6 мес. после имплантации в сонные артерии овец.

Материалы и методы

Изготовление сосудистых протезов

Изготовлены и протестированы два вида сосудистых протезов: PHBV/PCL/Ilo/A и PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo.

Сосудистые протезы PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo диаметром 4 мм изготавливали методом двухфазного эмульсионного электроспиннинга. Внутрен-

няя треть стенки сосудистого протеза изготавливалась из смеси 5% раствора поли(3-гидроксибутирата-ко-3-гидроксивалерата) (PHBV) (403105, Sigma-Aldrich, США), 10% раствора поли(ε-капролактона) (PCL) (440744, Sigma-Aldrich, США) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF, V7259-10UG, Sigma-Aldrich, США). Внешние 2/3 стенки протеза – из аналогичной смеси полимеров, основного фактора роста фибробластов (bFGF, SRP4037, Sigma-Aldrich) и хемоаттрактантной молекулы SDF-1α (SDF-1α, SRP3276-10ug, Sigma-Aldrich, США). Итоговая концентрация каждого вида биомолекул составила 500 нг/мл полимерного раствора. Электроспиннинг проводили на приборе Nanon-01A (MECC, Япония) при следующих параметрах: напряжение – 23 кВ, скорость подачи раствора – 0,5 мл/ч, скорость вращения коллектора – 200 об/мин, расстояние до коллектора – 15 см, диаметр намоточного коллектора – 4 мм, игла для внутреннего слоя – 27G , для внешнего – 22G.

Сосудистые протезы PHBV/PCL/Ilo/A диаметром 4 мм изготавливали методом электроспиннинга из смеси 2% раствора PHBV (440744, Sigma-Aldrich, США) и 12% раствора PCL (440744, Sigma-Aldrich, США) в соотношении 1:2. В качестве растворителя использовали хлороформ (VKTN-104, BioVitrum, Россия). Электроспиннинг проводили на приборе Nanon-01A (MECC, Япония) при следующих параметрах: напряжение – 20 кВ, скорость подачи раствора – 0,5 мл/ч, скорость вращения коллектора – 200 об/мин, расстояние до коллектора – 15 см, диаметр намоточного коллектора – 4 мм, игла – 22G. Армирование протезов PHBV/PCL/Ilo/A выполнено методом экструзии на оригинальной установке посредством послойного наплавления (fused deposition modeling, FDM) PCL-нити при температуре подачи материала 160 °C.

Для повышения гемосовместимости на поверхности протезов создавали лекарственное покрытие. Первым этапом выполняли покрытие поверхности полимерного трубчатого каркаса 10% водным раствором поливинилпирролидона (PVP, K90) (A2260, PanReac AppliChem, Германия). Вторым этапом проводили полимеризацию PVP к полимерной поверхности протезов с помощью метода радиационной прививочной полимеризации с использованием импульсного линейного ускорителя ИЛУ-10 с энергией пучка 5 МэВ 50 кВТ (ИЯФ СО РАН, Россия). Общая поглощенная доза составила 15 кГр. Данная процедура обеспечила не только полимеризацию гидрогелевого покрытия к поверхности протезов, но и стерилизацию изделий. Поэтому все последующие процедуры проводили в стерильных условиях.

Лекарственное покрытие протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo содержало нефракционированный гепарин (Hep, Московский эндокринный завод, Россия) в концентрации 125 МЕ/мл и илопрост (Ilo, Bayer, Германия) в концентрации 0,2 мкг/мл. Покрытие формировали в процессе погружения протезов на 30 мин в 0,1 М раствор глицина (pH = 2,6, 41022, Sigma-Aldrich, США) с разведенными в указанной дозировке лекарственными препаратами и последующей сушке при комнатной температуре (20–24 °C) и стерильных условиях в течение 24 ч.

Лекарственное покрытие протезов PHBV/PCL/Ilo/A содержало илопрост в концентрации 0,2 мкг/мл и катионный амфифил 1,5-бис-(4-тетрадецил-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октан-1-ил)пентан тетрабромид (A, ООО «НаноТех-С», Россия) в концентрации 0,25 мг/мл. Процесс синтеза амфифила описан ранее [11]. Процесс формирования покрытия и последующего высушивания протезов был аналогичен процедуре, применяемой для протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo.

Имплантация сосудистых протезов в сонную артерию овец

В качестве экспериментальной модели выбраны несуягные самки овец эдильбаевской породы массой 40–45 кг. Методика имплантации биодеградируемых сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo (n = 6) и PHBV/PCL/Ilo/A (n = 6) в сонную артерию овец детально описана в наших предыдущих работах [12]. Продолжительность наблюдения после имплантации составила 6 мес. По истечении срока эксперимента эксплантированные образцы протезов забирали для проведения гистологических, иммунофлуоресцентных и генетических исследований, разделяя эксплантированные протезы на три равные части.

Гистологическое исследование

Эксплантированные образцы сосудистых протезов (1/3 часть, захватывающая проксимальный анастомоз) фиксировали в 10% забуференном формалине (B06-001/M, BioVitrum, Россия), далее подвергали процессу парафинизации в тугоплавком парафине ГИСТОМИКС (247, BioVitrum, Россия) и изготавливали срезы толщиной 8 мкм с помощью микротома HM 325 (Thermo Scientific, США). После депарафинизации срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону и ализариновым красным С в соответствии с ранее отработанными протоколами окрашивания [13].

Иммунофлуоресцентное исследование

Эксплантированные образцы сосудистых протезов (1/3 часть протеза, захватывающая дистальный анастомоз) замораживали при температуре –140 ºС. С помощью криотома (Microm HM 525, Thermo Scientific, США) изготавливали серийные криосрезы толщиной 8 мкм с интервалом 100 мкм. Далее срезы окрашивали первичными антителами в следу-

ющих сочетаниях: кроличьи антитела к CD31 (1:40, ab28364, Abcam, Великобритания) и мышиные антитела к α-актину гладкомышечных клеток (α-SMA) (1:1000, ab7817, Abcam, Великобритания); кроличьи антитела к фактору фон Виллебранда (vWF) (1:400, ab6994, Abcam, Великобритания); кроличьи антитела к коллагену IV типа (1:200, ab6586, Abcam, Великобритания) и мышиные антитела к коллагену I типа (ab23446, Abcam, Великобритания); кроличьи антитела к коллагену III типа (1:200, NB600-594, Novus Biologicals, США). Затем срезы инкубировали с вторичными антителами козы к IgG кролика, конъюгированными с Alexa Fluor 488-conjugated (1:500, A11034, Thermo Fisher Scientific, США) и антителами козы к IgG мыши, конъюгированными с Alexa Fluor 555-conjugated (1:500, A31570, Thermo Fisher Scientific, США). Ядра окрашивали DAPI (D9542, Sigma-Aldric, США). Препараты анализировали с помощью конфокального микроскопа LSM700 (Carl Zeiss, Германия).

Количественная ПЦР

Выделение общей РНК проводили с использованием лизирующего реагента TRIzol (15596018, Invitrogen, США). Для этого образцы иссеченных участков сосудистых протезов (1/3 – центральная часть) и интактных контралатеральных сонных артерий, выступивших в качестве контроля, помещали в реагент TRIzol и гомогенизировали их с использованием специальных пробирок (116913050-CF, MP Biomedicals, США) на приборе FastPrep-24 5G (MP Biomedicals, США). Качество и количество выделенной РНК определяли на приборе Qubit 4 с использованием набора реагентов Qubit RNA IQ Assay Kit (Q33222, Invitrogen, США). На основе выделенной РНК синтезировали кДНК с использованием набора для обратной транскрипции набор High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (4368814, Thermo Fisher Scientific, США). Уровень генной экспрессии оценивали методом кПЦР с обратной транскрипцией с использованием мастер-микса «БиоМастер» UDG HS-qPCR Lo-ROX SYBR (2×) (MHR033-2040, ООО «Биолабмикс», Россия) и праймеров, синтезированных компанией «Евроген» (Россия), на амплификаторе CFX96 (BioRad, США) (характеристика праймеров представлена в табл. 1). Результаты кПЦР нормировали с помощью трех референсных генов ACTB, GAPDH, B2M в соответствии с имеющимися рекомендациями. Экспрессию изучаемых генов рассчитывали по методу 2-ΔΔCt и выражали в виде кратного изменения относительно нативных сонных артерий, представленного в виде тепловой карты, где цвета отражают кратность изменения: пониженный уровень отмечен синим цветом (значения кратности ≤ 0,50), уровень генов, который не изменялся – белым (0,51–1,75), повышенный – красным (≥ 1,75),

Таблица 1. Характеристика праймеров
Table 1. Characteristics of primers

Ген / Gene	Последовательность праймеров / Primer sequences
IL1A	F:5'-TGACCTGGAAGCCATTGCCA-3' R: 5'-TGAGGGCGTCGTTCAGGATG-3'
IL1B	F:5'-TGCTGAAGGCTCTCCACCTC-3' R: 5'-ACCCAAGGCCACAGGAATCTT-3'
IL4	F:5'-GGCGTATCTACAGGAGCCACA-3' R: 5'-ACTCGTCTTGGCTTCATTCACA-3'
IL6	F:5'-TGTCATGGAGTTGCAGAGCAGT -3' R: 5'-CCAGCATGTCAGTGTGTGTGG-3'
CXCL8	F:5'-CTTCCAAGCTGGCTGTTGCTC-3' R: 5'-ATTTGGGGTGGAAAGGTGTGG-3'
IL10	F:5'-ATGCCACAGGCTGAGAACCA-3' R: 5'-TCGCAGGGCAGAAAACGATG-3'
IL18	F:5'-AGGAAGCTATTGAGCACAGGCAT-3' R: 5'-CTGATTCCAGGTCTTCGCCAT-3'
MIF	F:5'-TGCCGATGTTCGTGGTGAAC-3' R: 5'-GGTCATGAGCTGGTCTGGGA-3'
CXCL1	F:5'-AACATGCAGAGCGTGAAGGTG-3' R: 5'-CGGGGTTGAGACACACTTCCT-3'
CXCL10	F:5'-AGTACCTTCAGTTGCAGCACCA-3' R: 5'-TGGGCAGGATTGACTTGCAG-3'
CD40LG	F:5'-ACTGAGAGCTGCAAACACCCA-3' R: 5'-AAACACCGAAGCACCCTGTT-3'
SELE	F:5'-CACTGGACCCCAGCACTTACA-3' R: 5'-GCTGATGGCTGCACAGGTTAC-3'
SELP	F:5'-TTCCACTGCGCTGAAGGGTA-3' R: 5'-TGGACTGGTGCTGGAATGCT-3'
ICAM1	F:5'-GTCACGGGGAACAGATTGTAGC-3' R: 5'-TGAGTTCTTCACCCACAGGCT-3'
KLF4	F:5'-AGGACGGCCACTCACACTTG-3' R: 5'-ACTTCCACCCACAGCCATCC-3'
YAP1	F:5'-TGCTTCGGCAGGAATTAGCTCT-3' R: 5'-GCTCATGCTCAGTCCGCTGT-3'
VEGFA	F:5'-GCTTCTGCCGTCCCATTGAG-3' R: 5'-ATGTGCTGGCTTTGGTGAGG-3'
KDR	F:5'-ACAGAACCAAGTTAGCCCCATC-3' R: 5'-TCGCTGGAGTACACAGTGGTG-3'
NR2F2	F:5'-GCAAGCGGTTTGGGACCTT-3' R: 5'-GGACAGGTAGGAGTGGCAGTTG-3'
SNAI2	F:5'-ACCCTGGTTACTGCAAGGACA-3' R: 5'-GAGCCCTCAGATTGGACCTG-3'
CNN1	F:5'-CCAACCACACGCAAGTGCAG-3' R: 5'-TCCTGCTTCTCCGCGTATTTCA-3'
SERPINE1	F:5'-GCAGTGGCAGCAGGAACAAA-3' R: 5'-TGGTGCTGGTAGGAGGCAGA-3'
MMP2	F:5'-ACCCCGCTACGGTTTTCTCG-3' R: 5'-ATGAGCCAGGAGCCCGTCTT-3'
FGF2	F:5'-AGAGCGACCCTCACATCAAACT-3' R: 5'-TCAGTGCCACATACCAACTGGA-3'
CXCR4	F:5'-CTGGAGAGCAAGCGGTTACCA-3' R: 5'-ACAGTGGGCAGGAAGATCCG-3'
EDN1	F:5'-GCGACAGTCCACAGGAAGAGA-3' R: 5'-GGTTGTCCCAGGCTTTCTCC-3'
EDNRA	F:5'-AGGAACGGCAGCCTGAGAAT-3' R: 5'-AGGGAACCAGCACAGAGCAA-3'
CTSB	F:5'-AGTGTGGGGACGGCTGTAAC-3' R: 5'-AGGGAGGGATGGAGTACGGT-3'
DES	F: 5'-TTTGAGGGCTCCTGTGGCAA-3' F: 5'-CCCAGGAAACTTGTGCAACCAA-3'
B2M	F:5'-CCTTCTGTCCCACGCTGAGT-3' R: 5'-TGGTGCTGCTTAGAGGTCTCG-3'
ACTB	F:5'-AGCAAGAGAGGCATCCTGACC-3' R: 5'-GGCAGGGGTGTTGAAGGTCT-3'
GAPDH	F:5'-TGGTGAAGGTCGGAGTGAACG-3' R: 5'-AGGGGTCATTGATGGCAACG-3'

серым цветом отмечены значения, не имеющие статистической значимости.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы GraphPad Prism (GraphPad Software, США).

Результаты

Морфологическое исследование

При анализе результатов гистологического исследования выявлено, что через 6 мес. после имплантации протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo сосудистая неоткань обладала организацией тканей и белков внеклеточного матрикса, схожей с нативной сосудистой стенкой (рис. 1). На внутренней поверхности просвета протеза сформирована неоинтима из эндотелиоподобных клеток тонким сплошным слоем. По истечении 6 мес. выявлена практически полная биодеградация полимерного каркаса, представлявшего собой разрозненные дезинтегрированные полимерные микроструктуры. Стенка полимерного каркаса замещена новообразованной тканью, инфильтрирована фибробласто- и гладкомышечноподобными клетками, отложениями волокон внеклеточного матрикса. Адвентициальный слой схожий с нативным, представлен соединительной тканью, фибробластоподобными клетками, макрофагами и сетью *vasa vasorum*. Кальциевых отложений и острого воспалительного процесса не выявлено.

Гистологический анализ сосудистых протезов PHBV/PCL/Ilo/A также показал деградацию полимерного каркаса до отдельных микроэлементов полимера с сопутствующей заменой каркаса новообразованной тканью (см. рис. 1). Медиа стенки представлена гладкомышечноподобными клетками и хаотичными скоплениями волокон внеклеточного матрикса, а также формированием гиперплазии неоинтимы. Внешний слой регенерированного сосуда состоял из компонентов соединительной ткани, фибробластоподобных клеток и незрелой сети vasa vasorum. Отложения кальцификатов не обнаружены. В целом отличительных особенностей в гистологической картине различных по функциональной составляющей сосудистых протезов не выявлено.

При иммунофлуоресцентном окрашивании срезов сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo выявлен слой зрелых эндотелиальных клеток $CD31^{+}$ vWF^{+}, выстилающий неоинтиму, сформированную из гладкомышечноподобных клеток, синтезирующих α-актин (рис. 2). Значительное количество коллагена IV типа установлено в интимальном слое в зоне вновь сформированной базальной мембраны. Фибробластоподобные клетки и коллагены III и IV типов определяли во всей толще стенки протезов.

Иммунофлуоресцентную картину ремоделирования протезов PHBV/PCL/Ilo/A характеризовали меньшая клеточная инфильтрация стенки и, как следствие, меньшее количество внеклеточного матрикса. В средней части замещенной стенки выявлены отдельные гладкомышечноподобные клетки и коллаген III и IV типов, локализующиеся вокруг скоплений фибробластоподобных клеток и макрофагов. При этом коллаген III типа равномерно распределен в области полимера и окружающих тканей, в то время как волокна коллагена IV типа были неравномерно распределены в толще полимера. Антигены CD31 и vWF обнаружены в стенке протезов в зоне формирования *vasa vasorum*.

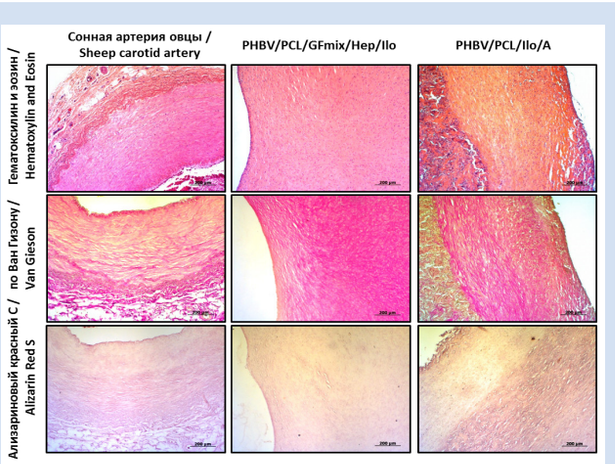


Рисунок 1. Результаты гистологического исследования эксплантированных сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo и PHBV/PCL/Ilo/A через 6 мес. после имплантации в сонную артерию овцы в сравнении с нативной сонной артерией овцы. Окрашивание гематоксилин-эозином, ализариновым красным С и по Ван-Гизону. Масштабная линейка 50 мкм

Figure 1. Results of a histological examination of explanted PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo and PHBV/PCL/Ilo/A vascular grafts, after 6 months of implantation into the sheep carotid artery, compared to the native sheep carotid artery. Hematoxylin-eosin, Alizarin Red C and Van–Gieson staining. Scale bar 50 μm

Генетическое исследование

Новообразованная сосудистая ткань протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo и PHBV/PCL/Ilo/A отли-

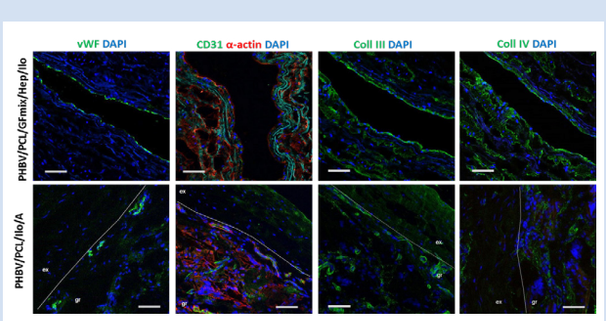


Рисунок 2. Сочетанное иммунофлуоресцентное окрашивание эксплантированных сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo и PCL/PVP/Ilo/A: фактор фон Виллебранда (vWF, зеленый)/DAPI (синий); CD31 (зеленый)/α-актин (красный)/DAPI (синий); Coll IV (зеленый)/DAPI (синий); Coll IV (зеленый)/DAPI (синий). Масштабная линейка 100 мкм

Figure 2. Combined immunofluorescence staining of explanted PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo and PCL/PVP/Ilo/A vascular grafts: von Willebrand factor (vWF, green)/DAPI (blue); CD31 (green)/α-actin (red)/DAPI (blue); Coll IV (green)/DAPI (blue); Coll IV (green)/DAPI (blue). Scale bar 100 μm

чалась от нативных сонных артерий овец по результатам оценки профиля генной экспрессии (рис. 3).

Ремоделирование сосудистых PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo-протезов характеризовалось увеличением экспрессии генов *IL1A* (в 2,84 раза), *IL4* (в 1,84 раза), *CXCL8* (в 2,76 раза, кодирует IL8), кодирующих белки, вовлеченные в процессы воспаления; гена *KLF4* (в 2,11 раза), маркера эндотелиальной механотрансдукции. Наряду с этим отмечено снижение уровня мРНК проангиогенных молекул (*FGF2*), маркера гладкомышечных клеток (*CNN1*), транскрипционного фактора эндотелиально-мезенхимального перехода (*YAP1*), рецептора к эндотелину типа А (*EDNRA*), ингибитора активатора плазминогена 1 (*SERPINE1*). Примечательно, что не выявлено достоверных различий в отношении генов, связанных с ангиогенезом, а также не экспрессировался ген *IL10* (табл. 2).

В образцах ремоделированных сосудистых протезов PHBV/PCL/Ilo/A установлена гетерогенность изменения уровня экспрессии генов относительно уровней генов интактной сонной артерии овцы. Так, наибольшая величина экспрессии показана для гена, опосредующего воспаление *CXCR4* (в 6,13 раза) и кодирующего провоспалительный *IL10* (в 6,83 раза). Наименьшая величина показана для генов, кодирующих маркер эндотелиального репрограммирования (*NR2F2*), транскрипционный фактор эндотелиально-мезенхимального перехода (*SNAI2*) и кальпонин 1 (*CNN1*).

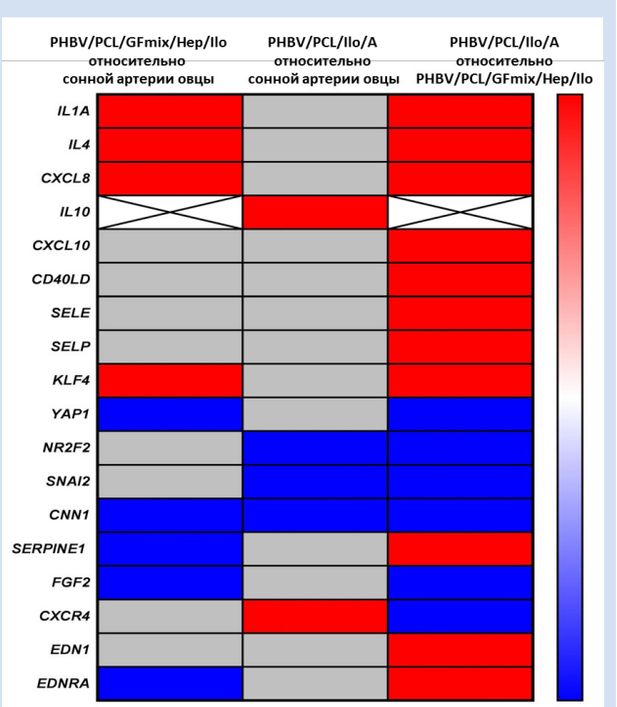


Рисунок 3. Сравнительный анализ экспрессии генов в новообразованной ткани сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo и PHBV/PCL/Ilo/A относительно нативных сонных артерий овец, в PHBV/PCL/Ilo/A относительно PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo. Красный цвет обозначает кратность изменения (fold change) ≥ 1,75, белый – от 0,50 до 1,74, синий ≤ 0,50, серый – без статистически значимой разницы
Figure 3. Comparative analysis of gene expression in the newly formed tissue of PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo and PHBV/PCL/Ilo/A vascular grafts compared to the native carotid arteries of sheep, and in PHBV/PCL/Ilo/A vascular grafts compared to PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo vascular grafts. Red color means the fold change ≥ 1.75, white – from 0.50 to 1.74, blue ≤ 0.50, gray – no statistically significant differences

При сравнении уровней генной экспрессии в новообразованных тканях, сформированных на основе протезов PHBV/PCL/Ilo/A и PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo, обнаружена повышенная экспрессия генов, кодирующих провоспалительные цитокины *IL1A* (в 41,59 раза), *IL4* (в 114,31 раза), *CXCL8* (в 19,65 раза), *CXCL10* (в 20,88 раза), молекулу, опосредующую воспаление *CD40LD* (в 103,51 раза), молекулу, обеспечивающую адгезию лейкоцитов *SELE* (в 29,79 раза), *SELP* (в 29,35 раза), транскрипционный фактор KLF4, вовлеченный в эндотелиальную механотрансдукцию (в 20,27 раза), эндотелин 1 *EDN1* (в 78,03 раза), рецептор к эндотелину типа А *EDNRA* (в 13,18 раза), транскрипционный фактор SMAD4, участвующий в сигнальном пути TGF-β (в 11,41 раза), ингибитор активатор плазминогена 1 (*SERPINE1*) (в 70,28 раза).

Обсуждение

Ремоделирование сосудистой стенки включает параллельно протекающие процессы биодеградации полимеров и замещения полимерной стенки на новообразованную ткань. Предполагается, что для достижения эффективного функционирования регенерированной стенки она должна быть наполнена компонентами нативной сосудистой стенки и обладать аналогичной организацией. Нативная сосудистая стенка представлена несколькими слоями: тонким слоем интимы, толстым слоем медии и адвентицией. Интима представлена эндотелиальным слоем, располагающемся на базальной мембране (в основном коллаген IV типа), и субэндотелиальным слоем. Медиальный слой состоит из гладкомышечных клеток, заключенных в нескольких слоях циклически располагающихся плотно уложенных белков внеклеточного матрикса (в основном представлен коллагенами), которые перемежаются с эластином. Внешний адвентициальный слой включает коллаген I типа и множество гетерогенных клеток: фибробласты, резидентные лейкоциты, перициты и эндотелиальные клетки в составе сети *vasa vasorum*. Основная задача тканевой инженерии заключается в создании условий/конструкций для направленной регенерации замещающих тканей. В частности, в данном исследовании были разработаны протезы сосудов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo с применением композиции ростовых факторов, стимулирующих ангиогенез.

Вместе тем на множестве гистологических исследований мы наблюдаем в месте ремоделирования стенки протеза локальную воспалительную

Таблица 2. Уровень экспрессии генов в ремоделированной стенке на основе протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo и PHBV/PCL/Ilo/A относительно нативной сонной артерии и в протезах PHBV/PCL/Ilo/A относительно PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo
Table 2. Level of gene expression in the newly formed tissue of PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo and PHBV/PCL/Ilo/A vascular grafts compared to the native carotid artery, and in PHBV/PCL/Ilo/A grafts compared to PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo grafts

Ген / Gene		Сонная артерия / Carotid arteries of sheep	PHBV/PCL/ GFmix/ Hep/Ilo	Сонная артерия / Carotid arteries of sheep	PHBV/PCL/Ilo/A
IL1A	ΔCt, m ± SD	0,002201 ± 0,0004055	0,006257 ± 0,001277	0,0989 ± 0,007312	0,2602 ± 0,2383
	p	**0,0006**		0,570	
IL1B	ΔCt, m ± SD	0,0001860 ± 5,457e-005	0,0005940 ± 0,0007133	0,003991 ± 0,005732	0,001540 ± 0,001819
	p	0,7258		0,174	
IL4	ΔCt, m ± SD	0,0005420 ± 0,0001117	0,0009973 ± 0,0003203	0,09558 ± 0,1634	0,1140 ± 0,1321
	p	**0,0017**		0,754	
IL6	ΔCt, m ± SD	0,001678 ± 0,0007016	0,001533 ± 0,0008997	0,001135 ± 0,001515	0,0004472 ± 0,0004334
	p	0,659		0,159	
CXCL8	ΔCt, m ± SD	0,0006889 ± 0,0003319	0,001904 ± 0,0003789	0,0430 ± 0,002576	0,03741 ± 0,06373
	p	**0,0013**		0,310	
IL10	ΔCt, m ± SD			0,0002220 ± 0,0001579	0,001517 ± 0,0009528
	p			**0,009**	
IL18	ΔCt, m ± SD	0,003614 ± 0,002122	0,004010 ± 0,002486	0,05617 ± 0,05414	0,1233 ± 0,1402
	p	0,888		0,099	
MIF	ΔCt, m ± SD	0,04124 ± 0,01998	0,04703 ± 0,01215	0,07790 ± 0,04519	0,1343 ± 0,1310
	p	0,165		0,130	
CXCL1	ΔCt, m ± SD	0,009663 ± 0,007992	0,008773 ± 0,001246	0,03730 ± 0,04436	0,01780 ± 0,01226
	p	0,540		0,153	
CXCL10	ΔCt, m ± SD	0,02126 ± 0,008554	0,02892 ± 0,01051	1,592 ± 3,085	0,6039 ± 0,6356
	p	0,363		0,287	
CD40LG	ΔCt, m ± SD	0,0002955 ± 0,0002191	0,002477 ± 0,002629	1,373 ± 2,634	0,2564 ± 0,2331
	p	0,392			
SELE	ΔCt, m ± SD	0,003110 ± 3,828e-005	0,008273 ± 0,008645	1,065 ± 2,054	0,2465 ± 0,2777
	p	0,359		0,184	
SELP	ΔCt, m ± SD	0,03141 ± 0,03894	0,002743 ± 0,0004693	0,5124 ± 1,014	0,08050 ± 0,1223
	p	0,064		0,156	
ICAM1	ΔCt, m ± SD	0,02036 ± 0,01829	0,006392 ± 0,001281	0,006922 ± 0,004840	0,006210 ± 0,006776
	p	0,200		0,781	
KLF4	ΔCt, m ± SD	0,009964 ± 0,002855	0,01976 ± 0,006534	1,693 ± 3,112	0,4005 ± 0,2796
	p	**0,0001**		0,165	
YAP1	ΔCt, m ± SD	0,1740 ± 0,06381	0,03277 ± 0,03201	0,3629 ± 0,5362	0,01024 ± 0,006787
	p	**0,0034**		0,063	
VEGFA	ΔCt, m ± SD	0,02385 ± 0,009059	0,01983 ± 0,01158	0,3486 ± 0,5389	0,02574 ± 0,02316
	p	0,437		0,109	
KDR	ΔCt, m ± SD	0,05727 ± 0,05277	0,01747 ± 0,005699	0,04517 ± 0,05585	0,02113 ± 0,01092
	p	0,199		0,195	
NR2F2	ΔCt, m ± SD	0,01270 ± 0,01061	0,007789 ± 0,002543	0,2805 ± 0,4419	0,0006431 ± 0,001172
	p	0,847		**0,0475**	
SNAI2	ΔCt, m ± SD	0,1563 ± 0,07217	0,1766 ± 0,1722	0,1601 ± 0,2327	0,01172 ± 0,01546
	p	0,251		**0,037**	
CNN1	ΔCt, m ± SD	3,215 ± 2,844	0,02241 ± 0,002842	7,590 ± 8,544	0,004054 ± 0,004105
	p	**0,0002**		**0,0052**	
SERPINE1	ΔCt, m ± SD	0,08169 ± 0,02776	0,02204 ± 0,008279	1,136 ± 1,424	1,549 ± 2,043
	p	**0,0001**		0,542	
MMP2	ΔCt, m ± SD	0,08471 ± 0,03421	1,135 ± 1,216	0,1641 ± 0,1871	0,1076 ± 0,1209
	p	0,210		0,394	
FGF2	ΔCt, m ± SD	0,07002 ± 0,01689	0,01305 ± 0,003294	0,4731 ± 0,7638	0,005120 ± 0,003217
	p	**0,0048**		0,082	
CXCR4	ΔCt, m ± SD	0,01759 ± 0,005557	0,02524 ± 0,01837	0,001856 ± 0,001696	0,01138 ± 0,007598
	p	0,802		**0,0013**	
EDN1	ΔCt, m ± SD	0,001554 ± 0,001177	0,003627 ± 0,002467	1,437 ± 2,650	0,2830 ± 0,2438
	p	0,225		0,146	
EDNRA	ΔCt, m ± SD	0,02788 ± 0,01319	0,008622 ± 0,001508	0,2974 ± 0,4644	0,1136 ± 0,1088
	p	**0,010**		0,192	
CTSB	ΔCt, m ± SD	0,8120 ± 0,5430	0,2889 ± 0,2959	0,1996 ± 0,2192	0,2208 ± 0,3951
	p	0,148		0,870	
DES	ΔCt, m ± SD	0,7302 ± 0,4226	0,3433 ± 0,3524	0,6562 ± 0,9619	0,1549 ± 0,1407
	p	0,171		0,086	
SMAD4	ΔCt, m ± SD	0,04994 ± 0,004280	0,01279 ± 0,008986	0,2307 ± 0,4162	0,1459 ± 0,2006
	p	**0,007**		0,524	

Примечание: *ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана.*
Note: *TAVI – transcatheter aortic valve implantation.*

реакцию. Ремоделирование происходит в воспалительной среде, наполненной медиаторами воспаления и хемокинами для миграции различных клеток и поддержания ими клеточных функций (адгезия, пролиферация, дифференцировка), а также протекает в несколько последовательных этапов: восстановление гемостаза, непосредственно воспалительная реакция и этап ремоделирования, включающий инфильтрацию и пролиферацию/дифференцировку клеток [14]. Восстановление гемостаза осуществляется абсорбцией белков с последующей адгезией тромбоцитов и клеток крови, затем сменяется непосредственной воспалительной реакцией посредством миграции клеток врожденной иммунной системы, таких как нейтрофилы и макрофаги. Эти два этапа протекают в течение первой недели [15]. В широком смысле ремоделирование тканеинженерных конструкций является реакцией на инородное тело, осуществляемой иммунными клетками и тканеспецифическими клетками, инфильтрирующими биосовместимый носитель [16, 17].

При сравнении ремоделированной неоткани с нативной сосудистой стенкой в протезах PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo наблюдался воспалительный процесс, в протезах PHBV/PCL/Ilo/A, напротив, противовоспалительный. Данный процесс может быть обусловлен инфильтрацией стенки протезов клетками моноцитарно-макрофагального звена, которые в свою очередь являются основными агентами биорезорбции полимера и играют решающую роль в формировании сосудистой неоткани [18, 19]. При сравнении протезов с амфифилом с протезами с ростовыми факторами выявлена повышенная экспрессия генов *IL1A, IL4, CXCL8* и *IL10*, кодирующих цитокины, которые обладают разнонаправленным действием, что может свидетельствовать о наличии хронического воспаления за счет альтернативной активации макрофагов при ремоделировании [20]. Вероятно, введение в состав протезов ростовых факторов и гепарина привело к формированию меньшего воспалительного процесса, чем в протезах PHBV/PCL/Ilo/A.

В сосудистых протезах PHBV/PCL/Ilo/A установлен повышенный уровень экспрессии гена *CXCR4*, связанного с мобилизацией и адгезией эндотелиальных прогениторных клеток, в сравнении с нативной сонной артерией. Ростовые факторы, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и хемоаттрактантная молекула (SDF-1a), способствуют миграции и поддерживают клеточные функции. VEGF, SDF-1a, ангиопоэтин и G-CSF являются важнейшими ангиогенными медиаторами, которые способствуют постнатальной неоваскуляризации за счет мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга посредством взаимодействия с хемокиновыми рецепторами, в частности CXCR4 [21–23]. Взаимодействие SDF-1a и CXCR4 не только инициирует мобилизацию эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга, но и стимулирует привлечение и удержание стволовых клеток в ишемизированных областях. SDF-1a также усиливает мобилизацию эндотелиальных прогениторных клеток за счет стимуляции секреции VEGF [21, 24, 25]. Ключевыми хемокинами миграции эндотелиальных прогениторных клеток к месту повреждения сосуда являются SDF-1a и IL-6. Однако IL-6 – это многофункциональный цитокин, модулирующий пролиферацию и дифференцировку эндотелиальных прогениторных клеток [21, 25].

При попарном сравнении протезов PHBV/PCL/Ilo/A и PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo наблюдалась повышенная экспрессия генов (*END1* и *ENDRA*), указывающих на эндотелизацию, в сочетании с высокой экспрессией генов *CXCL8* (кодирует провоспалительный хемокин), *SELE*, *SELP* (кодируют рецепторы адгезии лейкоцитов к эндотелию) и *KLF4*, что, вероятно, свидетельствует о воспалительной активации эндотелиальных клеток и указывает на развитие эндотелиальной дисфункции. Повышенная экспрессия гена *SERPINE1* (кодирует ингибитор активатора плазминогена1 (PAI-1)) может указывать на протромботическую дисфункцию эндотелия [26].

Гены *END1* и *ENDRA* кодируют вазоактивный пептид эндотелин 1 и рецептор эндотелина 1 типа А. Передача сигналов End1/Endra участвует в сердечно-сосудистом и черепно-лицевом развитии, а у мышей с дефицитом передачи данного сигнала наблюдаются пороки развития дуги аорты [27]. В данном исследовании эти гены выступают в качестве проангиогенных маркеров, однако увеличение уровня экспрессии генов *END1* и *ENDRA* выявлено в протезах PHBV/PCL/Ilo/A в сравнении с PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo. Однако иммунофлуоресцентная микроскопия свидетельствует о преимущественной локализации эндотелиальных клеток в протезах с антимикробным покрытием в адвентициальном слое в сети *vasa vasorum*.

Уровень экспрессии гена *KLF4* отражает ожидаемую картину: интенсивнее экспрессируется в протезах с ростовыми факторами в сравнении с нативной сонной артерией, а при сравнении двух процессов ремоделирования меньше экспрессируется в протезах с ростовыми факторами относительно протезов с амфифилом, что, вероятно, нивелируется присутствием ростовых факторов [28]. Однако уровень экспрессии *KLF4* не согласовывается в ремоделированных протезах с другими генами-маркерами, показавшими низкий уровень экспрессии: геном *YAP1* (кодирует одноименный фактор транскрипции эндотелиальной механотрансдукции) и геном *SNAI2* – маркером эндотелиально-мезенхимального перехода (кодирует фактор транскрипции Slug) [29].

Гистологическое исследование через 6 мес. после имплантации показало деградацию общей структуры полимерного каркаса протезов PHBV/PCL/Ilo/A до мелких отдельных элементов, а также меньшую клеточную наполненность относительно протезов с ростовыми факторами. Также по результатам ПЦР во всех исследуемых протезах в сравнении с сонной артерией овцы выявлена пониженная экспрессия генов *CNN1*, *DES* – маркеров гладкомышечных клеток. Вероятно, недостаточная наполненность гладкомышечных клеток сократительного фенотипа привела к расширению просвета, подобному аневризматическому расширению. Таким образом, недостаток сократительных гладкомышечных клеток и отсутствие эластических волокон в медиальном слое требует дальнейшего изучения. Процесс ремоделирования сосудистой стенки на основе биодеградируемых сосудистых протезов и методы оценки эффективности этого процесса остаются не до конца изученными.

Заключение

Ростовые факторы, введенные в состав протезов PHBV/PCL/GFmix/Hep/Ilo, способны модулировать микроокружение, которое через 6 мес. после имплантации, в сравнении с неотканью, сформированной на основе PHBV/PCL/Ilo/A, приводит к формированию трехслойной сосудистой неоткани. Такая ткань характеризуется снижением уровня экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов и хемокина, а также молекул воспалительной и протромботической активации эндотелия, приводящей к дисфункции.

Конфликт интересов

М.Ю. Ханова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.О. Кривкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Синицкая заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Г. Матвеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Миронов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

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

Информация об авторах

Ханова Марьям Юрисовна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8826-9244

Кривкина Евгения Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Сенокосова Евгения Андреевна, кандидат биологических наук заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Синицкая Анна Викторовна, 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** 0000-0002-4467-8732

Матвеева Вера Геннадьевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины

Author Information Form

Khanova Mariam Yu., Junior Researcher at the Laboratory of Cellular Technologies of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8826-9244

Krivkina Evgenia O., Junior Researcher at the Laboratory of Cellular Technologies of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Senokosova Evgenia A., PhD, Head of the Laboratory of Cellular Technologies of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Sinitskaya Anna V., PhD, Researcher at the Laboratory of Cellular Technologies of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Matveeva Vera G., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Cellular Technologies of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4146-3373

Миронов Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8846-5077

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4146-3373

Mironov Andrey V., PhD, Junior Researcher at the Laboratory of Cellular Technologies of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8846-5077

Antonova Larisa V., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Cellular Technologies of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Di Francesco D., Pigliafreddo A., Casarella S., Di Nunno L., Mantovani D., Boccafoschi F. Biological Materials for Tissue-Engineered Vascular Grafts: Overview of Recent Advancements. Biomolecules. 2023; 13:1389. doi:10.3390/biom13091389.

2. Wang Z., Mithieux S.M., Weiss A.S. Fabrication Techniques for Vascular and Vascularized Tissue Engineering. Adv. Healthc. Mater. 2019; 8(19):1900742. doi: 10.1002/adhm.201900742.

3. Leal B.B.J., Wakabayashi N., Oyama K., Kamiya H.; Braghirolli D.I., Pranke P. Vascular Tissue Engineering: Polymers and Methodologies for Small Caliber Vascular Grafts. Front. Cardiovasc. Med. 2021; 7:592361. doi: 10.3389/fcvm.2020.592361.

4. Watanabe T., Sassi S., Ulziibayar A., Hama R., Kitsuka T., Shinoka T. The Application of Porous Scaffolds for Cardiovascular Tissues. Bioengineering 2023;10:236. doi:10.3390/bioengineering10020236.

5. Dimitrievska S., Niklason L. E. Historical perspective and future direction of blood vessel developments. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2018; 8(2):a025742. doi:10.1101/cshperspect.a025742.

6. Nelson R. A., Rhee E. K., Alaeddine M., Nikkhah M. Advances in Biomaterials for Promoting Vascularization. Current Stem Cell Reports. 2022; 8:184-196. doi:10.1007/s40778-022-00217-w.

7. Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7(2):25-36. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36. (In Russian)

8. Антонова Л.В., Миронов А.В., Шабаев А.Р., Сильников В.Н., Кривкина Е.О., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Сенокосова Е.А., Ханова М.Ю., Севостьянова В.В., Глушкова Т.В., Мухамадияров Р.А., Барбараш Л.С. Тканеинженерные сосудистые заплаты – сравнительная характеристика и результаты преклинических испытаний на модели овцы. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2022;24(4):94-108. doi:10.15825/1995-1191-2022-4-94-108.

9. Кривкина Е.О., Миронов А.В., Шабаев А.Р., Великанова Е.А., Ханова М.Ю., Синицкая А.В., Антонова Л.В., Барбараш Л.С. Особенности ремоделирования новообразованной сосудистой ткани на базе биодеградируемых сосудистых протезов, имплантированных в сонную артерию овец: морфогенетический анализ. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(1):152-159. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-1-151-159.

10. Antonova L., Kutikhin A., Sevostianova V., Lobov A., Repkin E., Krivkina E., Velikanova E., Mironov A., Mukhamadiyarov R., Senokosova E., Khanova M., Shishkova D., Markova V., Barbarash L. Controlled and Synchronised Vascular Regeneration upon the Implantation of Iloprost and Cationic Amphiphilic Drugs-Conjugated Tissue-Engineered Vascular Grafts into the Ovine Carotid Artery: A Proteomics-Empowered Study. Polymers. 2022;14(23):5149. doi:10.3390/polym14235149.

11. Yarinich L.A., Burakova E.A., Zakharov B.A., Boldyreva E.V., Babkina I.N., Tikunova N.V., Silnikov V.N. Synthesis and structure-activity relationship of novel 1,4-diazabicyclo[2.2.2] octane derivatives as potent antimicrobial agents. Eur J Med Chem. 2015;95:563-73. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.03.033.

12. Antonova L.V., Sevostianova V.V., Silnikov V.N., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Mironov A.V., Shabaev A.R., Senokosova E.A., Khanova M.Y., Glushkova T.V., Akentieva T.N., Sinitskaya A.V., Markova V.E., Shishkova D.K., Lobov A.A., Repkin E.A., Stepanov A.D., Kutikhin A.G., Barbarash L.S. Comparison of the Patency and Regenerative Potential of Biodegradable Vascular Prostheses of Different Polymer Compositions in an Ovine Model. Int J Mol Sci. 2023;24(10): 8540. doi:10.3390/ijms24108540.

13. Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(2):25-36. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.

14. Roh J.D., Sawh-Martinez R., Brennan M.P., Jay S.M., Devine L., Rao D.A., Yi T., Mirensky T.L., Nalbandian A., Udelsman B., Hibino N., Shinoka T., Saltzman W.M., Snyder E., Kyriakides T.R., Pober J.S., Breuer C.K. Tissue-engineered vascular grafts transform into mature blood vessels via an inflammation-mediated process of vascular remodeling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(10):4669-4674. doi:10.1073/pnas.0911465107.

15. Wei Q., Becherer T., Angioletti-Uberti S., Dzubiella J., Wischke C., Neffe A.T., Lendlein A., Ballauff M., Haag R. Protein interactions with polymer coatings and biomaterials. Angew Chem Int Ed Engl. 2014;53(31):8004-31. doi:10.1002/anie.201400546.

16. Planas-Rigol E., Terrades-Garcia N., Corbera-Bellalta M., Lozano E., Alba M.A., Segarra M., Espígol-Frigolé G., Prieto-González S., Hernández-Rodríguez J., Preciado S., Lavilla R., Cid M.C. Endothelin-1 promotes vascular smooth muscle cell migration across the artery wall: a mechanism contributing to vascular remodelling and intimal hyperplasia in giant-cell arteritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(9):1624-1634. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210792.

17. Lee K.W., Gade P.S., Dong L., Zhang Z., Aral A.M., Gao J., Ding X., Stowell C.E.T., Nisar M.U., Kim K., Reinhardt D.P., Solari M.G., Gorantla V.S., Robertson A.M., Wang Y. A biodegradable synthetic graft for small arteries matches the performance of autologous vein in rat carotid arteries. Biomaterials. 2018;181:67-80. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.07.037.

18. Hibino N., Yi T., Duncan D.R., Rathore A., Dean E., Naito Y., Dardik A., Kyriakides T., Madri J., Pober J.S., Shinoka T., Breuer C.K. A critical role for macrophages in neovessel formation and the development of stenosis in tissue-engineered vascular grafts. FASEB J. 2011;25(12):4253-63. doi: 10.1096/fj.11-186585.

19. Zhang F., King M.W. Immunomodulation Strategies for the Successful Regeneration of a Tissue-Engineered Vascular Graft. Adv Healthc Mater. 2022;11(12):e2200045. doi:10.1002/adhm.202200045.

20. Ajith T. A. Macrophage Polarization: An Ideal Therapeutic Strategy Remains to be Explored in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Journal of Advanced Health Research & Clinical Medicine. 2024;1(1):3-12. doi: 10.4103/JHCR.JHCR_10_23.

21. Li D.W., Liu Z.Q., Wei J., Liu Y., Hu L.S. Contribution of endothelial progenitor cells to neovascularization (Review). Int. J. Mol. Med. 2012;30(5):1000-1006. doi:10.3892/ijmm.2012.1108.

22. Черток В.М., Черток А.Г., Зенкина В.Г. Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза. Цитология. 2017;59(4):243-258

23. Kiewisz J., Kaczmarek M.M., Pawlowska A., Kmiec Z., Stompor T. Endothelial progenitor cells participation in cardiovascular and kidney diseases: a systematic review. Acta Biochim. Pol. 2016;63(3):475-482. doi:10.18388/abp.2016_1284.

24. Cheng M., Huang K., Zhou J., Yan D., Tang Y.-L., Zhao T.C. et al. A critical role of Src family kinase in SDF-1/CXCR4-mediated bone-marrow progenitor cell recruitment to the ischemic heart. J. Mol. Cell. Cardiol. 2015;81:49-53. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.01.024.

25. Liu Z.-J., Velazquez O.C. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing. Antioxid. Redox. Signal. 2008;10(11):1869-1882. doi:10.1089/ars.2008.2121.

26. Pilard M., Ollivier E.L., Gourdou-Latyszenok V., Couturaud F., Lemarié C.A. Endothelial Cell Phenotype, a Major Determinant of Venous Thrombo-Inflammation. Front Cardiovasc Med. 2022;9:864735. doi: 10.3389/fcvm.2022.864735.

27. Asai R., Kurihara Y., Fujisawa K., Sato T., Kawamura Y., Kokubo H., Tonami K., Nishiyama K., Uchijima Y., Miyagawa-Tomita S., Kurihara H. Endothelin receptor type A expression defines a distinct cardiac subdomain within the heart field and is later implicated in chamber myocardium formation. Development. 2010;137(22):3823-3833. doi:10.1242/dev.054015.

28. Ghaleb A.M., Yang V.W. Krüppel-like factor 4 (KLF4): What we currently know. Gene. 2017;611:27-37. doi:10.1016/j.gene.2017.02.025.

29. Шишкова Д.К., Синицкая А.В., Синицкий М.Ю., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Маркова В.Е., Кутихин А.Г. Случай спонтанного эндотелиально-мезенхимального перехода в культуре первичных эндотелиальных клеток пупочной вены человека. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3):97-114. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-3-97-114.

REFERENCES

1. Di Francesco D., Pigliafreddo A., Casarella S., Di Nunno L., Mantovani D., Boccafoschi F. Biological Materials for Tissue-Engineered Vascular Grafts: Overview of Recent Advancements. Biomolecules. 2023; 13:1389. doi:10.3390/biom13091389.

2. Wang Z., Mithieux S.M., Weiss A.S. Fabrication Techniques for Vascular and Vascularized Tissue Engineering. Adv. Healthc. Mater. 2019; 8(19):1900742. doi: 10.1002/adhm.201900742.

3. Leal B.B.J., Wakabayashi N., Oyama K., Kamiya H.; Braghirolli D.I., Pranke P. Vascular Tissue Engineering: Polymers and Methodologies for Small Caliber Vascular Grafts. Front. Cardiovasc. Med. 2021; 7:592361. doi: 10.3389/fcvm.2020.592361.

4. Watanabe T., Sassi S., Ulziibayar A., Hama R., Kitsuka T., Shinoka T. The Application of Porous Scaffolds for Cardiovascular Tissues. Bioengineering 2023;10:236. doi:10.3390/bioengineering10020236.

5. Dimitrievska S., Niklason L. E. Historical perspective and future direction of blood vessel developments. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2018; 8(2):a025742. doi:10.1101/cshperspect.a025742.

6. Nelson R. A., Rhee E. K., Alaeddine M., Nikkhah M. Advances in Biomaterials for Promoting Vascularization. Current Stem Cell Reports. 2022; 8:184-196. doi:10.1007/s40778-022-00217-w.

7. Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7(2):25-36. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36. (In Russian)

8. Antonova L.V., Mironov A.V., Shabaev A.R., Silnikov V.N., Krivkina E.O., Matveeva V.G., Velikanova E.A., Senokosova E.A., Khanova M.Yu., Sevostyanova V.V., Glushkova T.V., Mukhamadiyarov R.A., Barbarash L.S. Tissue-engineered vascular patches: comparative characteristics and preclinical test results in a sheep model. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2022;24(4):94-108. doi:10.15825/1995-1191-2022-4-94-108. (In Russian)

9. Krivkina E.O., Mironov A.V., Shabaev A.R., Velikanova E.A., Khanova M.Yu., Sinitskaya A.V., Antonova L.V., Barbarash L.S. Features of remodeling of newly formed vascular tissue based on biodegradable vascular prostheses implanted in the carotid artery of sheep: morphogenetic analysis. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2023;38(1):151-159. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-1-151-159. (In Russian)

10. Antonova L., Kutikhin A., Sevostianova V., Lobov A., Repkin E., Krivkina E., Velikanova E., Mironov A., Mukhamadiyarov R., Senokosova E., Khanova M., Shishkova D., Markova V., Barbarash L. Controlled and Synchronised Vascular Regeneration upon the Implantation of Iloprost and Cationic Amphiphilic Drugs-Conjugated Tissue-Engineered Vascular Grafts into the Ovine Carotid Artery: A Proteomics-Empowered Study. Polymers. 2022;14(23):5149. doi:10.3390/polym14235149.

11. Yarinich L.A., Burakova E.A., Zakharov B.A., Boldyreva E.V., Babkina I.N., Tikunova N.V., Silnikov V.N. Synthesis and structure-activity relationship of novel 1,4-diazabicyclo[2.2.2] octane derivatives as potent antimicrobial agents. Eur J Med Chem. 2015;95:563-73. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.03.033.

12. Antonova L.V., Sevostianova V.V., Silnikov V.N., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Mironov A.V., Shabaev A.R., Senokosova E.A., Khanova M.Y., Glushkova T.V., Akentieva T.N., Sinitskaya A.V., Markova V.E., Shishkova D.K., Lobov A.A., Repkin E.A., Stepanov A.D., Kutikhin A.G., Barbarash L.S. Comparison of the Patency and Regenerative Potential of Biodegradable Vascular Prostheses of Different Polymer Compositions in an Ovine Model. Int J Mol Sci. 2023;24(10): 8540. doi:10.3390/ijms24108540.

13. Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(2):25-36. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.

14. Roh J.D., Sawh-Martinez R., Brennan M.P., Jay S.M., Devine L., Rao D.A., Yi T., Mirensky T.L., Nalbandian A., Udelsman B., Hibino N., Shinoka T., Saltzman W.M., Snyder E., Kyriakides T.R., Pober J.S., Breuer C.K. Tissue-engineered vascular grafts transform into mature blood vessels via an inflammation-mediated process of vascular remodeling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(10):4669-4674. doi:10.1073/pnas.0911465107.

15. Wei Q., Becherer T., Angioletti-Uberti S., Dzubiella J., Wischke C., Neffe A.T., Lendlein A., Ballauff M., Haag R. Protein interactions with polymer coatings and biomaterials. Angew Chem Int Ed Engl. 2014;53(31):8004-31. doi:10.1002/anie.201400546.

16. Planas-Rigol E., Terrades-Garcia N., Corbera-Bellalta M., Lozano E., Alba M.A., Segarra M., Espígol-Frigolé G., Prieto-González S., Hernández-Rodríguez J., Preciado S., Lavilla R., Cid M.C. Endothelin-1 promotes vascular smooth muscle cell migration across the artery wall: a mechanism contributing to vascular remodelling and intimal hyperplasia in giant-cell arteritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(9):1624-1634. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210792.

17. Lee K.W., Gade P.S., Dong L., Zhang Z., Aral A.M., Gao J., Ding X., Stowell C.E.T., Nisar M.U., Kim K., Reinhardt D.P., Solari M.G., Gorantla V.S., Robertson A.M., Wang Y. A biodegradable synthetic graft for small arteries matches the performance of autologous vein in rat carotid arteries. Biomaterials. 2018;181:67-80. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.07.037.

18. Hibino N., Yi T., Duncan D.R., Rathore A., Dean E., Naito Y., Dardik A., Kyriakides T., Madri J., Pober J.S., Shinoka T., Breuer C.K. A critical role for macrophages in neovessel formation and the development of stenosis in tissue-engineered vascular grafts. FASEB J. 2011;25(12):4253-63. doi: 10.1096/fj.11-186585.

19. Zhang F., King M.W. Immunomodulation Strategies for the Successful Regeneration of a Tissue-Engineered Vascular Graft. Adv Healthc Mater. 2022;11(12):e2200045. doi:10.1002/adhm.202200045.

20. Ajith T. A. Macrophage Polarization: An Ideal Therapeutic Strategy Remains to be Explored in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Journal of Advanced Health Research & Clinical Medicine. 2024;1(1):3-12. doi: 10.4103/JHCR.JHCR_10_23.

21. Li D.W., Liu Z.Q., Wei J., Liu Y., Hu L.S. Contribution of endothelial progenitor cells to neovascularization (Review). Int. J. Mol. Med. 2012;30(5):1000-1006. doi:10.3892/ijmm.2012.1108.

22. Chertok V.M., Chertok A.G., Zenkina V.G. Endotelial-dependent of the regulation of angiogenesis. Tsitologiia. 2017;59(4):243-258 (In Russian)

23. Kiewisz J., Kaczmarek M.M., Pawlowska A., Kmiec Z., Stompor T. Endothelial progenitor cells participation in cardiovascular and kidney diseases: a systematic review. Acta Biochim. Pol. 2016;63(3):475-482. doi:10.18388/abp.2016_1284.

24. Cheng M., Huang K., Zhou J., Yan D., Tang Y.-L., Zhao T.C. et al. A critical role of Src family kinase in SDF-1/CXCR4-mediated bone-marrow progenitor cell recruitment to the ischemic heart. J. Mol. Cell. Cardiol. 2015;81:49-53. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.01.024.

25. Liu Z.-J., Velazquez O.C. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing. Antioxid. Redox. Signal. 2008;10(11):1869-1882. doi:10.1089/ars.2008.2121.

26. Pilard M., Ollivier E.L., Gourdou-Latyszenok V., Couturaud F., Lemarié C.A. Endothelial Cell Phenotype, a Major Determinant of Venous Thrombo-Inflammation. Front Cardiovasc Med. 2022;9:864735. doi: 10.3389/fcvm.2022.864735.

27. Asai R., Kurihara Y., Fujisawa K., Sato T., Kawamura Y., Kokubo H., Tonami K., Nishiyama K., Uchijima Y., Miyagawa-Tomita S., Kurihara H. Endothelin receptor type A expression defines a distinct cardiac subdomain within the heart field and is later implicated in chamber myocardium formation. Development. 2010;137(22):3823-3833. doi:10.1242/dev.054015.

28. Ghaleb A.M., Yang V.W. Krüppel-like factor 4 (KLF4): What we currently know. Gene. 2017;611:27-37. doi:10.1016/j.gene.2017.02.025.

29. Shishkova D.K., Sinitskaya A.V., Sinitsky M.Yu., Matveeva V.G., Velikanova E.A., Markova V.E., Kutikhin A.G. Spontaneous endothelial-to-mesenchymal transition in human primary umbilical vein endothelial cells. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(3):97-114. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-3-97-114. (In Russian)

Для цитирования: *Ханова М.Ю., Кривкина Е.О., Сенокосова Е.А., Синицкая А.В., Матвеева В.Г., Миронов А.В., Антонова Л.В. Морфогенетические особенности ремоделирования биодеградируемых сосудистых протезов в зависимости от их функциональной составляющей. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 27-39. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-27-39*

To cite: *Khanova M.Yu., Krivkina E.O., Senokosova E.A., Sinitskaya A.V., Matveeva V.G., Mironov A.V., Antonova L.V. Morphogenetic features of remodeling of biodegradable vascular grafts depending on their functional component. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 27-39. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-27-39*

УДК 616.61-008.64
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-40-50

ВЛИЯНИЕ ДОСТАВКИ ОКСИДА АЗОТА НА НИТРОЗИЛЬНЫЙ СТРЕСС И ОПОСРЕДОВАННОЕ ЛОКАЛЬНОЙ АКТИВАЦИЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ ТУБУЛЯРНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ОПЕРАЦИЯХ HEMIARCH

А.М. Бойко, Н.О. Каменщиков, Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко, М.Л. Дьякова, А.М. Гусакова, Д.С. Панфилов, Б.Н. Козлов

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

Основные положения

• Органопротективный эффект оксида азота во время кардиохирургических операций, в том числе реконструктивных вмешательствах на аорте, широко изучен, однако его использование может быть ограничено вероятным развитием побочных эффектов, в том числе повреждения почек. В настоящей работе представлены данные по изучению возможного негативного влияния оксида азота на почки у пациентов при проведении операций Hemiarch.

Цель	Оценить влияние периоперационной доставки оксида азота на выраженность нитрозильного стресса и тубулярного повреждения почек, опосредованного локальной активацией воспаления при операциях Hemiarch в условиях искусственного кровообращения и гипотермического циркуляторного ареста.
Материалы и методы	Представлены данные одноцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования. В исследование включены 80 пациентов старше 18 лет, перенесших операцию Hemiarch в условиях искусственного кровообращения и гипотермического циркуляторного ареста по поводу несиндромных аневризм восходящей аорты. Все больные были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1: NO-группа (основная группа), в которой осуществлялась периоперационная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm, и группа стандартного периоперационного обеспечения (контрольная группа, доставка NO не проводилась). Для оценки выраженности NO-опосредованного нитрозильного стресса измеряли концентрацию нитротирозина в сыворотке крови. Забор крови проводили непосредственно после постановки центрального венозного катетера и через 4 ч после операции. С целью оценки выраженности тубулярного повреждения почек, опосредованного локальной активацией воспаления, определяли концентрацию ИЛ-18 в моче. Забор мочи проводили после катетеризации мочевого пузыря и через 4 ч после операции.
Результаты	Через 4 ч после операции концентрация нитротирозина составила 10,67 [8,99; 12,50] нг/мл в NO-группе и 6,74 [5,89; 10,50] нг/мл в группе без NO ($p = 0,13$), концентрация ИЛ-18 в моче – 5,01 [4,06; 5,98] и 5,82 [3,60; 29,40] нг/мл соответственно ($p = 0,50$).
Заключение	Периоперационная доставка NO в концентрации 80 ppm при операциях Hemiarch в условиях ИК и гипотермического циркуляторного ареста не приводит к развитию NO-опосредованного нитрозильного стресса, а также не оказывает влияния на тубулярное повреждение почек, опосредованное локальной активацией воспаления.

Ключевые слова Оксид азота • NO • Острое почечное повреждение • ОПП • Нефропротекция • Аневризма аорты • Циркуляторный арест

Поступила в редакцию: *12.02.2025;* ***поступила после доработки:*** *13.03.2025;* ***принята к печати:*** *02.04.2025*

Для корреспонденции: *Александр Михайлович Бойко, boiko.cardio@yandex.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*

Corresponding author: *Alexandr M. Boyko, boiko.cardio@yandex.ru; address: 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012*

EFFECT OF PERIOPERATIVE NITRIC OXIDE DELIVERY ON NITROSYL STRESS AND LOCAL INFLAMMATION-MEDIATED TUBULAR KIDNEY INJURY DURING HEMIARCH SURGERY

A.M. Boyko, N.O. Kamenshchikov, Yu.K. Podoksenov, J.S. Svirko, M.L. Diakova, A.M. Gusakova, D.S. Panfilov, B.N. Kozlov

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

Highlights

• The organoprotective effect of nitric oxide during cardiac surgery, including reconstructive interventions on the aorta, is widely studied, however, its use may be limited due to the likely development of side effects, including kidney damage. This paper presents data on the study of the possible negative effects of nitric oxide on the kidneys in patients undergoing Hemiarch surgery.

Aim	To evaluate the effect of perioperative nitric oxide delivery on the severity of nitrosyl stress and renal tubular injury mediated by local inflammation activation during Hemiarch surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) and hypothermic circulatory arrest.
Methods	The work presents the data of a single-center, single-blind, prospective, randomized controlled trial. The study included 80 patients over 18 years of age who underwent Hemiarch surgeries with CPB and hypothermic circulatory arrest for non-syndromic ascending aortic aneurysms in the period 2020–2023. All patients were randomized into two groups at a 1:1 ratio: the NO group (main group), which received perioperative delivery of nitric oxide at a concentration of 80 ppm, and the standard perioperative support group (control group, NO delivery was not performed). To assess the severity of NO-mediated nitrosyl stress, the concentration of nitrotyrosine in the blood serum was measured. Blood was sampled immediately after placement of the central venous catheter and 4 hours after the end of the surgery. To assess the severity of renal tubular injury mediated by local inflammation activation, the concentration of IL-18 in urine was determined. Urine was collected after bladder catheterization and 4 hours after the end of surgery.
Results	The concentration of nitrotyrosine 4 hours after surgery was 10.67 [8.99; 12.50] ng/mL in the NO group and 6.74 [5.89; 10.50] ng/mL in the no-NO group ($p = 0.13$). The concentration of IL-18 in urine 4 hours after surgery was 5.01 [4.06; 5.98] ng/mL in the NO group and 5.82 [3.60; 29.40] ng/mL in the no-NO group ($p = 0.50$).
Conclusion	Perioperative delivery of 80 ppm NO during Hemiarch surgery with CPB and hypothermic circulatory arrest does not induce NO-mediated nitrosyl stress and does not affect renal tubular injury mediated by local inflammatory activation.

Keywords Nitric oxide • NO • Acute kidney injury • CSA-AKI • Nephroprotection • Aortic aneurysm • Circulatory arrest

Received: *12.02.2025;* ***received in revised form:*** *13.03.2025;* ***accepted:*** *02.04.2025*

Список сокращений

ИК – искусственное кровообращение
ОПП – острое повреждение почек
ЦА – циркуляторный арест

Введение

Острое почечное повреждение (ОПП), ассоциированное с реконструктивной хирургией восходящего отдела аорты, относится к числу серьезных осложнений с частотой возникновения до 77,6% [1–7]. Патофизиология ОПП в кардиохирургии характеризуется сложной взаимосвязью и потенцированием ишемически-реперфузионного повреждения, гипоперфузии почек, системного воспаления, оксидативного стресса, нефротоксического воздействия, нейрогормо-

нальной активации, повышенного внутрибрюшного давления [8–10]. Активация множественных воспалительных путей и развитие нитрозильного стресса связаны с воздействием искусственного кровообращения (ИК) и циркуляторного ареста (ЦА). Послеоперационное увеличение концентрации воспалительных цитокинов [11] и маркеров нитрозильного стресса [12] в плазме пациентов связано с развитием ОПП и увеличением смертности.

Феномен ишемии и реперфузии является патологическим состоянием, характеризующимся начальным ограничением или полным прекращением кровоснабжения органа в случае оперативных вмешательств с ЦА, с последующим восстановлением перфузии и сопутствующей реоксигенацией. Гипоперфузия отмечается даже при условии поддержания перфузионного индекса в пределах референсных значений сердечного индекса [13]. В ряде клинических исследований показано, что у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства в условиях ИК, развивается NO-дефицитное состояние, ассоциированное с проведением механической перфузии и гемолизом [14–16]. Дефицит оксида азота (NO) приводит к васкулопатиям, эндотелиальной дисфункции, мультифокальной вазоконстрикции и ишемическому полиорганному повреждению [17]. В этой связи устранение дефицита NO и повышение его биодоступности является перспективной методикой нефропротекции при кардиохирургических операциях с использованием ИК и ЦА [18]. Однако ввиду наличия на внешней электронной оболочке неспаренного электрона, NO является крайне реактогенной молекулой, которая через механизмы S-нитрозилирования может взаимодействовать с белковыми структурами и приводить к развитию NO-опосредованного нитрозильного стресса. Ряд авторов считают, что высокие концентрации NO также могут играть роль провоспалительного медиатора и усугублять системное и локальное воспаление [19, 20]. Нитрозильный стресс развивается при избыточном накоплении активных форм кислорода и азота [21]. Нитрозильный стресс в условиях ишемии и реперфузии, ассоциированной с ЦА, может не только нивелировать положительные эффекты NO, но и выступать самостоятельным повреждающим фактором [12].

Цель исследования – оценить влияние периоперационной доставки оксида азота на выраженность нитрозильного стресса и тубулярного повреждения почек, опосредованного локальной активацией воспаления при операциях Hemiarch в условиях искусственного кровообращения и гипотермического циркуляторного ареста.

Материалы и методы

Дизайн работы – одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Протокол проведения клинического исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 260 от 2 февраля 2024 г.).

Критерии включения: планируемая операция Hemiarch в условиях ИК, ЦА и умеренной гипотермии (30–32 °C) по поводу несиндромных аневризм восходящего отдела аорты, возраст пациентов старше 18 лет, наличие подписанного информированного согласия на проведение исследования и лечения. Критерии исключения: хроническая болезнь почек при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м^2, экстренная операция, введение нефротоксичных препаратов в течение 48 ч до операции (рентгеноконтрастные препараты, антимикробная терапия аминогликозидами и/или амфотерицином), критический дооперационный статус (дооперационная потребность в искусственной вентиляции легких, введении инотропных препаратов, вспомогательном кровообращении), повторные кардиохирургические вмешательства, расширение объема оперативного вмешательства (реконструкция корня аорты, протезирование грудного отдела аорты по типу «замороженный хобот слона»), противопоказания к применению NO – абсолютные (врожденная и приобретенная метгемоглобинемия) и относительные (геморрагический диатез, внутричерепное кровоизлияние, тяжелая левожелудочковая недостаточность (классы NYHA III и IV)), острая массивная кровопотеря в периоперационном периоде.

В исследование включено 80 пациентов. Всех пациентов рандомизировали в две группы в соотношении 1:1, сопоставимые по основным клиническим характеристикам: NO (основная группа, n = 40), в которой осуществлялась периоперационная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm, и группа стандартного периоперационного обеспечения (контроль, доставка NO не проводилась, n = 40). Рандомизацию осуществляли методом запечатанных непрозрачных конвертов. Конверты подготовили до начала набора пациентов в исследование, их количество соответствовало расчетному размеру выборки. Каждый конверт содержал одно кодовое слово – NO либо «контроль». Утром в день операции один случайно выбранный конверт вскрывался анестезиологом, содержимое конверта не разглашалось. Блок-схема процесса исследования представлена на рис. 1.

Анестезиологическое обеспечение проводили согласно стандартизованному, принятому в клинике протоколу. При поступлении в операционную всем пациентам назначали премедикацию, включавшую препараты антигистаминнового и бензодиазепинового ряда, а также наркотический анальгетик. Для индукции анестезии использовали фентанил (3,0–5,0 мкг/кг) и пропофол. Для достижения нейромышечной блокады применяли пипекурония бромид

0,1 мг/кг. Для поддержания анестезии в пред- и постперфузионном периодах использовали ингаляционное введение севофлурана 2–3 об%, во время перфузии использовали инфузионное введение пропофола (3,0–5,0 мг/кг/ч), а также фентанила (3–5 мкг/кг/ч) в течение всего времени оперативного вмешательства.

Искусственную вентиляцию легких проводили с помощью аппарата Primus (Dräger, Германия) с дыхательным объемом 6–7 мл/кг и частотой дыхательных движений 12–14 в 1 мин по полузакрытому контуру в режиме Controlled Mandatory Ventilation (CMV) с управлением по объему, фракционной концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) 30% и выше и положительным конечно-экспираторном давлением 5 см H_2O.

Использовали стандартный мониторинг анестезии, включавший непрерывный анализ ЭКГ, инвазивный мониторинг артериального и центрального венозного давления, пульсоксиметрию, назофарингеальную и ректальную термометрию с помощью монитора Infinity Delta XL (Drager, Германия). Для инвазивного измерения артериального давления и забора образцов для лабораторного анализа газового состава крови катетеризировали обе лучевые (или плечевые) артерии с использованием артериальной канюли 20G (B Braun, Германия). Для мониторинга центрального венозного давления, проведения инопрессорной и инфузионно-трансфузионной терапии катетеризировали верхнюю полую вену центральным венозным катетером 12F (Certofix; B Braun, Германия) через правую внутреннюю яремную вену. Глубину седации во время проведения общей анестезии контролировали с помощью BIS-мониторинга и поддерживали индекс в интервале от 60 до 40. Церебральную оксиметрию (rSO_2, %) контролировали с помощью метода ближневолновой инфракрасной спектроскопии с использованием прибора Invos 5100 (Somanetics Corp.).

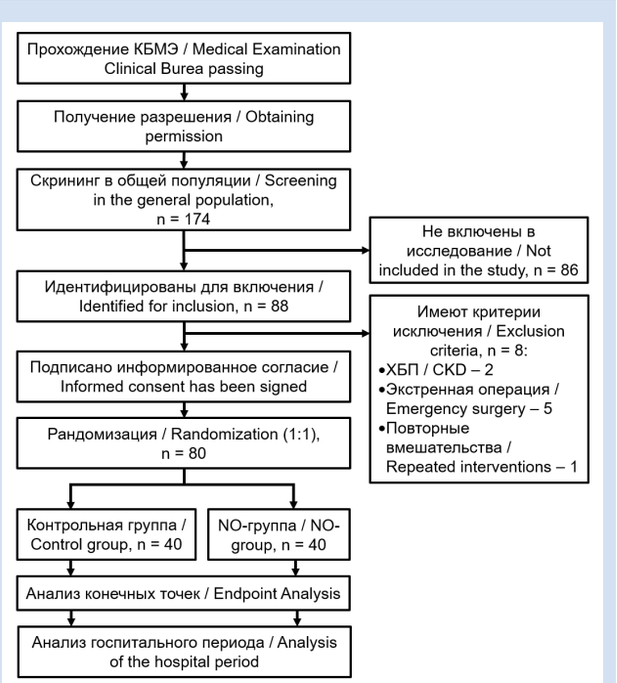


Рисунок 1. Блок-схема процесса исследования
Примечание: *КБМЭ – клиническое бюро медицинской экспертизы; ХБП – хроническая болезнь почек.*
Figure 1. Flowchart of the research process
Note: *CKD – chronic kidney disease.*

ИК проводили в непульсирующем режиме на аппарате Stockert (Stockert Ins., Германия) с одноразовыми мембранными оксигенаторами Skipper (Eurosets, Италия). Перфузионный индекс поддерживали равным 2,5 л/мин/м^2. Непосредственно перед инициацией ИК для обеспечения гипокоагуляции использовали гепарин в дозе 3 мг/кг с поддержанием времени активированного свертывания > 450 с. Подключение ИК выполняли по схеме «БЦС – правое предсердие», затем начинали охлаждение пациента и накладывали зажим на аорту. После чего в восходящем отделе аорты осуществляли доступ к устьям коронарных артерий для проведения селективной фармакохолодовой кристаллоидной кардиоплегии раствором Custodiol (GmbH, Германия) и инициировали сердечный арест. Кардиоплегический раствор применяли в соответствии с инструкцией производителя. Согласно рекомендациям производителя, для адекватной консервации миокарда время экспозиции составляло 6–8 мин. По достижении целевой температуры тела, которая составляла 30–32 °C, начинали ЦА с унилатеральной перфузией головного мозга. Проводили протезирование грудного отдела аорты по типу Hemiarch. После формирования дистального анастомоза ЦА прекращали и начинали согревание в условиях искусственного и параллельного кровообращения. По достижении температуры тела, равной 37 °C, производили отлучение пациентов от ИК.

После окончания перфузии действие гепарина инактивировали введением протамина сульфата из расчета 1:1. Проводили инфузию транексамовой кислоты, доставляя болюс-дозу 10 мг/кг, затем 1–2 мг/кг/ч до конца операции.

Для обеспечения доставки NO в концентрации 80 ppm был использован образец установки плазмохимического синтеза оксида азота «ТИАНОКС» (РФЯЦ-ВНИИЭФ, Россия), осуществляющий подачу ингаляционного NO и мониторинг концентрации NO и диоксида азота (NO_2)в линии подачи газо-воздушной смеси во время проведения терапии NO. Непосредственно после интубации трахеи и перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких происходила инициация доставки NO. Для этого в дыхательный контур в асептических условиях встраивали коннектор с Luer-адаптером, через который производилась доставка NO. Далее газо-воздушная смесь проходила через поглотитель, содержащий гидроксид кальция, очищаясь от NO_2. Максимально приближенно к пациенту в магистраль вдоха встраивалась линия забора газов для мониторинга концентрации NO/NO_2 во вдыхаемой смеси. После начала ИК и достижения

расчетной объемной скорости перфузии осуществляли доставку NO в контур экстракорпоральной циркуляции. В магистраль подачи газово-воздушной смеси в асептических условиях встраивали два переходника ¼ дюйма с Luer-адаптером. Через проксимальный производилась подача NO, через дистальный происходил забор газов для мониторинга концентрации NO/NO_2. Коннектор линии доставки NO был максимально приближен к оксигенатору аппарата ИК и имел бактериальный фильтр. Во время гипотермического циркуляторного ареста доставка NO не проводилась. Схема доставки NO представлена на рис. 2.

После отключения аппарата ИК доставку NO продолжали через модифицированный дыхательный контур до конца операции и на протяжении 6 ч после окончания оперативного вмешательства.

Осуществляли контроль и фиксацию таких интраоперационных характеристик, как продолжительность ИК и оперативного вмешательства, время сердечного и циркуляторного ареста.

Для выявления развития NO-опосредованного нитрозильного стресса измеряли концентрацию нитротирозина в сыворотке крови. Материал для исследования забирали в вакутейнеры BD Vakuteiner (США) с активатором свертывания непосредственно после постановки центрального венозного катетера и через 4 ч после окончания операции. После центрифугирования в течение 15 мин при 3 000 g сыворотку немедленно замораживали до –25 °C. По мере накопления необходимого количества проб определяли концентрацию нитротирозина иммуноферментным методом с использованием набора реагентов (HycultBiotech). Образцы и стандарты инкубировали в лунках для микротитрования, покрытых антителами, распознающими нитротирозин. Во время этой инкубации антитела, сорбированные в лунках микропланшета, захватывали нитротирозин. Биотинилированный трейсер связывался с захваченным нитротирозином. Если в пробе присутствовал нитротирозин, то трейсер связывался с нитротирозином, захваченным антителами. Не связавшийся материал, присутствовавший в образце, и избыток трейсера удаляли при промывке. Затем в ячейки вносили субстрат тетраметилбензидин. Окраска развивалась пропорционально количеству нитротирозина, присутствовавшему в образце. Ферментативная реакция прекращалась добавлением щавелевой кислоты. Поглощение измерялось при 450 нм с помощью спектрофотометра. Стандартная кривая получалась путем построения графика зависимости поглощения (линейного) от соответствующих концентраций стандартов нитротирозина. Концентрацию нитротирозина в образцах, которые обрабатывали одновременно со стандартами, определяли по стандартной кривой.

Для оценки тубулярного повреждения почек, опосредованного локальной активацией воспаления определяли концентрацию ИЛ-18 в моче. Забор мочи проводили после катетеризации мочевого пузыря и через 4 ч после конца операции в вакутейнеры Vakuette TUBE (Австрия) без наполнителя с коническим дном, центрифугировали 10 мин при 2 000 g,

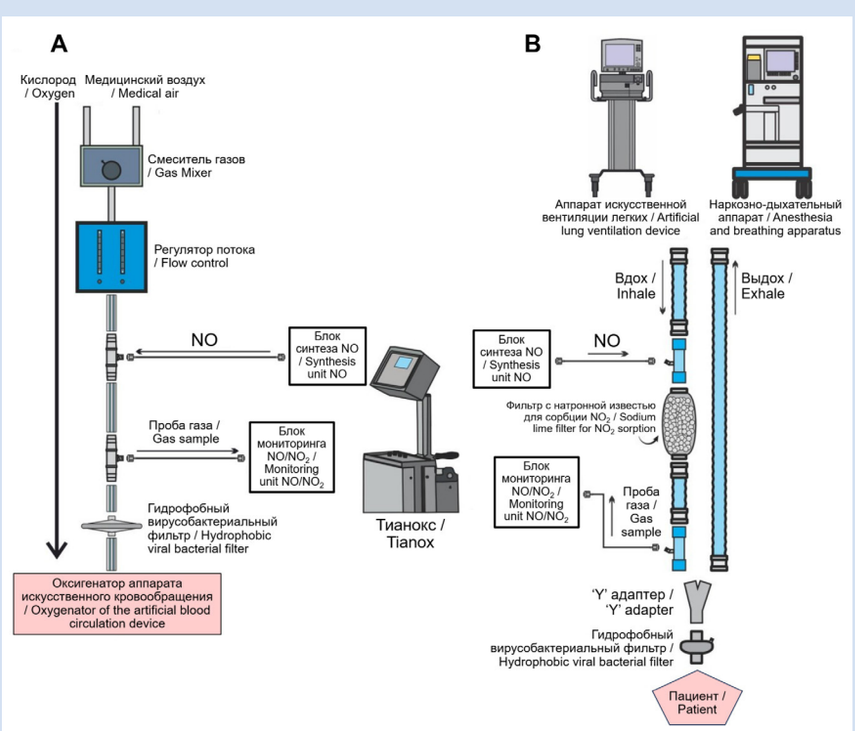


Рисунок 2. Схемы доставки оксида азота
Примечание: *А – доставка оксида азота в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения; В – доставка оксида азота в контур аппарата искусственной вентиляции легких. Использовано по лицензии CC BY 4.0 / Добавлен наркозно-дыхательный аппарат. Бойко, А., Каменщиков, Н., Мирошниченко, А., Подоксенов, Ю., Свирко, Ю., Луговский, В., Дьякова, М., Кравченко, И., Мухомедзянов, А., Маслов, Л., Базарбекова, Б., Петлин, К., Панфилов, Д., & Козлов, Б. (2024). Оксид азота и митохондриальное повреждение в ткани почек при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста: экспериментальное исследование. Патология кровообращения и кардиохирургия, 28(1), 41–49. https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-1-41-49*

Figure 2. Nitric oxide delivery scheme
Note: *A – delivery of nitric oxide to the oxygenator of the cardiopulmonary bypass; B – delivery of nitric oxide to the circuit of the ventilator. Used under CC BY 4.0 license / Added anesthesia breathing apparatus. Boyko, A. ., Kamenshchikov, N., Miroshnichenko, A., Podoksenov, Y., Svirko, Y., Lugovskiy, V., Diakova, M., Kravchenko, I., Mukhomedzyanov, A., Maslov, L., Bazarbekova, B., Petlin, K., Panfilov, D., & Kozlov, B. . (2024). Nitric oxide and mitochondria injuries in kidney tissue upon a simulation of cardiopulmonary bypass and circulatory arrest: an experimental study. Patologiya Krovoobrashcheniya I Kardiokhirurgiya, 28(1), 41–49. https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-1-41-49*

немедленно замораживали при –25 °С. По мере накопления необходимого количества проб определяли ИЛ-18 иммуноферментным методом Human IL-18 Platinum Elisa (Bender MedSystems, Австрия). Образцы и стандарты инкубировали в лунках для микротитрования, покрытых антителами к человеческому ИЛ-18. Человеческий ИЛ-18, присутствовавший в образце или стандарте, связывался с антителами, адсорбированными на микроячейках. Другой тип антител к человеческому ИЛ-18 находился в наборе в виде конъюгата с биотином, который также добавлялся в лунки и связывался с первым конъюгатом ИЛ-18. После инкубаций и промывок в ячейки вносили конъюгат пероксидазы со стрептавидином, вновь инкубировали, промывали, вносили субстрат и измеряли активность связанной пероксидазы с использованием автоматического фотометра для микропланшетов. Окраска развивалась пропорционально количеству ИЛ-18, присутствовавшему в образце. Реакцию завершали добавлением кислоты и измеряли поглощение при длине волны 450 нм. Стандартная кривая получалась путем построения графика зависимости поглощения (линейного) от соответствующих концентраций стандартов ИЛ-18.

Статистический анализ

Для статистической обработки данных были использованы методы описательной статистики и непараметрических статистических методов. Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Для проверки нормальности распределения переменных использовали тест Шапиро – Уилка. Количественные значения выражали в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей (Me [25; 75]), категориальные значения – в виде n (%). Количественные характеристики двух независимых выборок сравнивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для проверки статистической гипотезы о наличии взаимосвязи двух независимых категориальных признаков применяли точный критерий Фишера или критерий χ^2. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (табл. 1).

Не выявлено статистически значимых различий по продолжительности ИК и оперативного вмешательства, а также времени сердечного и циркуляторного арестов (табл. 2).

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

Показатель / Parameter	Группа без NO / Group without NO (n = 40)	NO-группа / NO-group (n = 40)	p
Возраст, лет / Age, years, Me [25; 75]	67 [58; 72]	61 [52; 67]	0,06
Мужчины / Men, n (%)	28 (70%)	24 (60%)	0,35
ИМТ, kg/m^2 / BMI, kg/m^2, Me [25; 75]	28,4 [26,0; 32,1]	29,0 [24,7; 31,1]	0,54
ФВ ЛЖ / LVEF, %, Me [25; 75]	64 [61; 68]	63 [58; 68]	0,56
ИБС / CHD, n (%)	22 (55%)	16 (40%)	0,18
ПИКС / PICS, n (%)	4 (10%)	2 (5%)	0,39
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	36 (90%)	30 (75%)	0,08
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	3 (7,5%)	7 (17,5%)	0,18
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, mmol/L, Me [25; 75]	87,0 [77,5; 95,5]	86,0 [74,0; 98,0]	0,76
СКФ, мл/мин/1,73 м^2 / GFR, ml/min/1.73 m^2, Me [25; 75]	81,0 [63,5; 92,5]	77,0 [64,0; 89,5]	0,91
Восходящая аорта, мм / Ascending aorta, mm, Me [25; 75]	50,0 [48,0; 54,5]	50,0 [48,5; 52,0]	1

Примечание: *ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.*
Note: *BMI – body mass index; CHD – coronary heart disease; GFR – glomerular filtration rate; LVEF – left ventricular ejection fraction; PICS – post-infarction cardiosclerosis.*

Таблица 2. Характеристика периоперационного периода, Me [25; 75]
Table 2. Characteristics of the perioperative period, Me [25; 75]

Показатель / Parameter	Группа без NO / Group without NO (n = 40)	NO-группа / NO-group (n = 40)	p
Циркуляторный арест, мин / circulatory arrest, min	18 [17; 20]	18 [16; 21]	0,74
Сердечный арест, мин / Cardiac arrest, min	101 [81; 135]	99,5 [82; 135]	0,59
Искусственное кровообращение, мин / Artificial circulation, min	140 [115; 166]	125 [105; 162]	0,20
Продолжительность вмешательства, мин / Duration of intervention, min	360 [310; 370]	320 [285; 380]	0,15

Также не установлено статистически значимых различий по концентрациям нитротирозина в сыворотке крови и ИЛ-18 в моче (табл. 3) на этапах исследования. Через 4 ч после операции концентрация нитротирозина в сыворотке крови составила 10,67 [8,99; 12,50] нг/мл в группе с NO и 6,74 [5,89; 10,50] нг/мл в группе без NO (p = 0,13), концентрация ИЛ-18 в моче – 5,01 [4,06; 5,98] и 5,82 [3,60; 29,40] нг/мл соответственно (p = 0,50).

Обсуждение

В данном исследовании проведена оценка влияния периоперационной доставки оксида азота на выраженность нитрозильного стресса и тубулярного повреждения почек, опосредованного локальной активацией воспаления при операциях Hemiarch в условиях ИК и гипотермического ЦА.

Уровень нитротирозина в сыворотке крови через 4 ч после операции в NO-группе статистически значимо не различался в сравнении с группой без доставки NO, что указывает на отсутствие различий в выраженности NO-опосредованного нитрозильного стресса. Нитротирозин является маркером нитрозильного стресса, образующимся в результате нитрования тирозина, опосредованного активными формами азота, включая пероксинитрит-анион и диоксид азота [22]. Увеличение одновременного производства при ишемии и реперфузии супероксида в присутствии NO может стимулировать образование пероксинитрита. Так, 10-кратное увеличение синтеза супероксида и NO приведет к увеличению образования пероксинитрита в 100 раз [23]. Образование даже умеренного количества пероксинитрита в течение длительного периода времени приводит к существенному окислению и разрушению клеточных компонентов, что может способствовать дисфункции клеточных процессов, нарушению клеточных сигнальных путей и индукции гибели клеток путем апоптоза и некроза [24]. Показано, что процесс окисления пероксинитритом в сыворотке человека происходит очень эффективно [25]. В свою очередь диоксид азота образуется при высокой концентрации NO, который вступает в реакцию даже с атомарным кислородом в стандартных условиях [23]. Нитрозилированию подвергаются различные аминокислоты, в частности тиолы и амины, однако нитротирозин является более стабильным продуктом и может быть использован для детекции интенсивного оксидативного стресса. Нитрование тирозина влияет на структуру и функцию белка, что приводит к образованию антигенных эпитопов, изменению каталитической активности ферментов, изменению организации цитоскелета и нарушению передачи клеточного сигнала [23]. S. Bro и коллеги выявили увеличение уровня нитротирозина в сыворотке крови у животных с нитрозильным стрессом при почечной недостаточности [12]. Однако О.А. Гребенчиков и соавт. не показали статистически значимого повышения концентрации нитротирозина у пациентов, оперированных на сердце и коронарных сосудах в условиях ИК [14].

Уровень ИЛ-18 в моче через 4 ч после операции также статистически значимо не различался в исследуемых группах, что указывает на отсутствие влияния периоперационной доставки NO на воспалительный ответ. Интерлейкин 18 представляет собой провоспалительный белок, который является специфичным маркером повреждения проксимальных канальцев, опосредованного воспалением [26]. Y. Liu и соавт. [27] по результатам метаанализа показали, что значения чувствительности и специфичности ИЛ-18 в моче как биомаркера для диагностики ОПП составляли 0,58 и 0,75 соответственно, AUC составила 0,70. X. Lin и коллеги получили аналогичные результаты: AUC составила 0,77 [28]. IL-18 специфичен для почечных канальцев, его уровень повышается в ответ на ишемическое/реперфузионное повреждение [26]. Уровень ИЛ-18 в моче начинает повышаться через 4–6 ч после ИК, достигает пика через 12 ч и остается повышенным до 48 ч после операции [29]. По результатам доклинических и клинических исследований, ИЛ-18 связан с увеличением воспалительного инфильтрата и более тяжелым поражением почек [29]. Таким образом, ИЛ-18 может играть важную роль в патологии воспалительного варианта ОПП. H. Liang и соавт. [30] в экспериментальной модели ишемии-реперфузии на мышах показали, что уровни IL-18 в плазме и почках значительно повышаются после воздействия повреждающего фактора.

Таблица 3. Лабораторные показатели, Me [25; 75]
Table 3. Laboratory parameters, Me [25; 75]

Показатель / Parameter	Группа без NO / Group without NO (n = 40)	NO-группа / NO-group (n = 40)	p
Нитротирозин (исходно), нг/мл / Nitrotirosine (baseline), ng/mL	8,20 [6,58; 12,44]	9,36 [6,10; 13,68]	0,95
Нитротирозин (4 ч после операции), нг/мл / Nitrotirosine (4 hours after surgery), ng/mL	6,74 [5,89; 10,50]	10,67 [8,99; 12,50]	0,13
	p = 0,17	p = 0,61	
ИЛ-18 (исходно), нг/мл / IL-18 (baseline), ng/mL	7,15 [5,82; 8,88]	5,66 [4,69; 10,13]	0,22
ИЛ-18 (4 ч после операции), нг/мл / IL-18 (4 hours after surgery), ng/mL	5,82 [3,60; 29,40]	5,01 [4,06; 5,98]	0,50
	p = 0,32	p = 0,16	

В то время как мыши с дефицитом ИЛ-18 были защищены от ишемии-реперфузии и демонстрировали лучшую функцию почек, меньшее повреждение канальцев, меньшую инфильтрацию нейтрофилов и макрофагов и меньшую экспрессию воспалительных медиаторов. По результатам проспективного многоцентрового когортного исследования, включавшего взрослых пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, выявлено, что ИЛ-18 в моче связан с развитием ОПП [31].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии воздействия периоперационной доставки оксида азота на активацию нитрозильного стресса и тубулярное повреждение почек, опосредованное локальной активацией воспаления при операциях Hemiarch по поводу несиндромных аневризм восходящей аорты в условиях гипотермического циркуляторного ареста.

Заключение

Периоперационная доставка NO в концентрации 80 ppm при операциях Hemiarch в условиях ИК и гипотермического циркуляторного ареста не приводит к развитию NO-опосредованного нитрозильного стресса, а также не оказывает влияния на тубулярное повреждение почек, опосредованное локальной активацией воспаления.

Конфликт интересов

А.М. Бойко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.О. Каменщиков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.К. Подоксенов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.С. Свирко заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Л. Дьякова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Гусакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Панфилов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.Н. Козлов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках темы фундаментальных научных исследований «Защита органов оксидом азота в сердечно-сосудистой хирургии: технологическая поддержка (устройства синтеза и доставки), механизмы реализации защитных эффектов и влияние на клинические исходы» (№ 122123000017-3).

Информация об авторах

Бойко Александр Михайлович, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, младший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2408-8874

Каменщиков Николай Олегович, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4289-4439

Подоксенов Юрий Кириллович, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8939-2340

Свирко Юлия Станиславовна, доктор медицинских наук врач клинической лабораторной диагностики отделения анестезиологии-реанимации Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2258-3564

Дьякова Мария Леонидовна, кандидат медицинских наук научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии –

Author Information Form

Boyko Alexandr M., Anesthesiologist-Intensivist, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Junior Researcher, Laboratory of Disaster Medicine, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2408-8874

Kamenshchikov Nikolay O., PhD, Head of the Laboratory of Disaster Medicine, 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** 0000-0003-4289-4439

Podoksenov Yuriy K., PhD, Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8939-2340

Svirko Julia S., PhD, Clinical Laboratory Scientist, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2258-3564

Diakova Mariia L., PhD, Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk

филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9353-7234

Гусакова Анна Михайловна, кандидат фармакологических наук старший научный сотрудник отделения клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3147-3025

Панфилов Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2201-350X

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

National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9353-7234

Gusakova Anna M., PhD, Senior Research Scientist, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3147-3025

Panfilov Dmitriy S., PhD, Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, 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** 0000-0003-2201-350X

Kozlov Boris N., PhD, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0217-7737

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amano K., Takami Y., Ishikawa H., Ishida M., Tochii M., Akita K., Sakurai Y., Noda M., Takagi Y. Lower body ischaemic time is a risk factor for acute kidney injury after surgery for type A acute aortic dissection. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2020;30(1):107-112. doi: 10.1093/icvts/ivz220.

2. Wu H.B., Ma W.G., Zhao H.L., Zheng J., Li J.R., Liu O., Sun L.Z. Risk factors for continuous renal replacement therapy after surgical repair of type A aortic dissection. J Thorac Dis. 2017;9(4):1126-1132. doi: 10.21037/jtd.2017.03.128.

3. Wang J., Yu W., Zhai G., Liu N., Sun L., Zhu J. Independent risk factors for postoperative AKI and the impact of the AKI on 30-day postoperative outcomes in patients with type A acute aortic dissection: an updated meta-analysis and meta-regression. J Thorac Dis. 2018;10(5):2590-2598. doi: 10.21037/jtd.2018.05.47.

4. Ghincea C.V., Reece T.B., Eldeiry M., Roda G.F., Bronsert M.R., Jarrett M.J., Pal J.D., Cleveland J.C..Jr., Fullerton D.A.,

Aftab M. Predictors of Acute Kidney Injury Following Aortic Arch Surgery. J Surg Res. 2019;242:40-46. doi: 10.1016/j.jss.2019.03.055.

5. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Сондуев Э.Л., Лукинов В.Л. Предикторы ранних осложнений после протезирования восходящей аорты. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(1):108–117. doi: 10.29001/2073-8552-2022-37-1-108-117.

6. Yan Y., Kamenshchikov N., Zheng Z., Lei C. Inhaled nitric oxide and postoperative outcomes in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis. Nitric Oxide. 2024;146:64-74. doi:10.1016/j.niox.2024.03.004

7. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Tyo M.A., Boiko A.M., Margolis N.Y. et al. The Nephroprotective Effect of Nitric Oxide during Extracorporeal Circulation: An Experimental Study. Biomedicines. 2024;12(6):1298. doi:10.3390/biomedicines12061298

8. Ostermann M., Kunst G., Baker E., Weerapolchai K., Lumlertgul N. Cardiac Surgery Associated AKI Prevention Strategies and Medical Treatment for CSA-AKI. J Clin Med. 2021;10(22):5285. doi:10.3390/jcm10225285

9. Nadim M.K., Forni L.G., Bihorac A., Hobson C., Koyner J.L., Shaw A., Arnaoutakis G.J., Ding X., et al. Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. J Am Heart Assoc. 2018;7(11):e008834. doi:10.1161/JAHA.118.008834

10. Ostermann M., Liu K. Pathophysiology of AKI. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017;31(3):305-314. doi:10.1016/j.bpa.2017.09.001

11. Wang Y., Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. Nat Rev Nephrol. 2017;13(11):697-711. doi: 10.1038/nrneph.2017.119.

12. Bro S, Bentzon JF, Falk E, et al. Chronic renal failure accelerates atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. J Am Soc Nephrol. 2003;14(10):2466-74. doi: 10.1097/01.asn.0000088024.72216.2e. PMID: 14514724.

13. Bellomo R., Auriemma S., Fabbri A., Andersen C.B., Olgaard K., Nielsen L.B. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). Int J Artif Organs. 2008;31(2):166-178. doi:10.1177/039139880803100210

14. Arellano D.L. Acute Kidney Injury Following Cardiothoracic Surgery. Crit Care Nurs Clin North Am. 2019;31(3):407-417. doi:10.1016/j.cnc.2019.05.008

15. Wang J., Cong X., Miao M., Yang Y., Zhang J. Inhaled nitric oxide and acute kidney injury risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ren Fail. 2021;43(1):281-290. doi:10.1080/0886022X.2021.1873805

16. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., Svirko Y.S., Pekarskiy S.E., Evtushenko V.V., Lugovsky V.A., Shipulin V.M., Lomivorotov V.V., Podoksenov Y.K. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022;163(4):1393-1403.e9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182.

17. Vermeulen Windsant I.C., Snoeijs M.G., Hanssen S.J., Altintas S., Heijmans J.H., Koeppel T.A., Schurink G.W., Buurman W.A., Jacobs M.J. Hemolysis is associated with acute kidney injury during major aortic surgery. Kidney Int. 2010;77(10):913-920. doi:10.1038/ki.2010.24

18. Kamenshchikov N.O., Duong N., Berra L. Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Review Article. Biomedicines. 2023;11(4):1085. doi: 10.3390/biomedicines11041085.

19. Hu J., Spina S., Zadek F., Kamenshchikov N.O., Bittner E.A., Pedemonte J., Berra L. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Ann Intensive Care. 2019;9(1):129. doi:10.1186/s13613-019-0605-9

20. Ruan S.Y., Huang T.M., Wu H.Y., Wu H.D., Yu C.J., Lai M.S. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care. 2015;19(1):137. doi: 10.1186/s13054-015-0880-2.

21. Гребенчиков, О., Филипповская, Ж., Забелина, Т., Филипповская Ж.С., Улиткина О.Н., Скрипкин Ю.В., Лихванцев В.В. Определение нитротирозина не позволяет оценить степень выраженности оксидантного стресса и прогнозировать вероятность развития ранних осложнений послеоперационного периода. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017; 21(2):77–84. doi:10.21688/1681-3472-2017-2-77-84

22. Wigner P., Szymańska B., Bijak M., Sawicka E., Kowal P., Marchewka Z., Saluk-Bijak J. Oxidative stress parameters as biomarkers of bladder cancer development and progression. Sci Rep. 2021;11(1):15134. doi: 10.1038/s41598-021-94729-w.

23. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol Rev. 2007;87(1):315-424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006.

24. Kumar S., Saxena J., Srivastava V.K., Kaushik S., Singh H., Abo-El-Sooud K., Abdel-Daim M.M., Jyoti A., Saluja R. The Interplay of Oxidative Stress and ROS Scavenging: Antioxidants as a Therapeutic Potential in Sepsis. Vaccines (Basel). 2022;10(10):1575. doi: 10.3390/vaccines10101575.

25. Mohiuddin I., Chai H., Lin P.H., Lumsden A.B., Yao Q., Chen C. Nitrotyrosine and chlorotyrosine: clinical significance and biological functions in the vascular system. J Surg Res. 2006;133(2):143-9. doi: 10.1016/j.jss.2005.10.008.

26. Cheng H., Sun J.Z., Ji F.H., Liu H. Prevention and Treatment of Cardiac Surgery Associated Acute Kidney Injury. J Anesth Perioper Med. 2016;3(1):42-51.

27. Liu Y., Guo W., Zhang J., Xu C., Yu S., Mao Z., Wu J., Ye C., Mei C., Dai B. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2013;62(6):1058-67. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.05.014.

28. Lin X., Yuan J., Zhao Y., Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. J Nephrol. 2015 Feb;28(1):7-16. doi: 10.1007/s40620-014-0113-9.

29. Hirooka Y., Nozaki Y. Interleukin-18 in Inflammatory Kidney Disease. Front Med (Lausanne). 2021;8:639103. doi: 10.3389/fmed.2021.639103.

30. Liang H., Xu F., Zhang T., Huang J., Guan Q., Wang H., Huang Q. Inhibition of IL-18 reduces renal fibrosis after ischemia-reperfusion. Biomed Pharmacother. 2018;106:879-889. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.031.

31. Parikh C.R., Coca S.G., Thiessen-Philbrook H., Shlipak M.G., Koyner J.L., Wang Z., Edelstein C.L., Devarajan P., Patel U.D., Zappitelli M., Krawczeski C.D., Passik C.S., Swaminathan M., Garg A.X.; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. J Am Soc Nephrol. 2011;22(9):1748-57. doi: 10.1681/ASN.2010121302.

REFERENCES

1. Amano K., Takami Y., Ishikawa H., Ishida M., Tochii M., Akita K., Sakurai Y., Noda M., Takagi Y. Lower body ischaemic time is a risk factor for acute kidney injury after surgery for type A acute aortic dissection. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2020;30(1):107-112. doi: 10.1093/icvts/ivz220.

2. Wu H.B., Ma W.G., Zhao H.L., Zheng J., Li J.R., Liu O., Sun L.Z. Risk factors for continuous renal replacement therapy after surgical repair of type A aortic dissection. J Thorac Dis. 2017;9(4):1126-1132. doi: 10.21037/jtd.2017.03.128.

3. Wang J., Yu W., Zhai G., Liu N., Sun L., Zhu J. Independent risk factors for postoperative AKI and the impact of the AKI on 30-day postoperative outcomes in patients with type A acute aortic dissection: an updated meta-analysis and meta-regression. J Thorac Dis. 2018;10(5):2590-2598. doi: 10.21037/jtd.2018.05.47.

4. Ghincea C.V., Reece T.B., Eldeiry M., Roda G.F., Bronsert M.R., Jarrett M.J., Pal J.D., Cleveland J.C..Jr., Fullerton D.A., Aftab M. Predictors of Acute Kidney Injury Following Aortic Arch Surgery. J Surg Res. 2019;242:40-46. doi: 10.1016/j.jss.2019.03.055.

5. Kozlov B.N., Panfilov D.S., Sonduev E.L., Lukinov V.L. Predictors of early adverse events after ascending aortic replacement. The Siberian Journal of Clinical and Experimental

Medicine. 2022;37(1):108–117. doi: 10.29001/2073-8552-2022-37-1-108-117. (In Russian)

6. Yan Y., Kamenshchikov N., Zheng Z., Lei C. Inhaled nitric oxide and postoperative outcomes in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis. Nitric Oxide. 2024;146:64-74. doi:10.1016/j.niox.2024.03.004

7. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Tyo M.A., Boiko A.M., Margolis N.Y. et al. The Nephroprotective Effect of Nitric Oxide during Extracorporeal Circulation: An Experimental Study. Biomedicines. 2024;12(6):1298. doi:10.3390/biomedicines12061298

8. Ostermann M., Kunst G., Baker E., Weerapolchai K., Lumlertgul N. Cardiac Surgery Associated AKI Prevention Strategies and Medical Treatment for CSA-AKI. J Clin Med. 2021;10(22):5285. doi:10.3390/jcm10225285

9. Nadim M.K., Forni L.G., Bihorac A., Hobson C., Koyner J.L., Shaw A., Arnaoutakis G.J., Ding X., et al. Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. J Am Heart Assoc. 2018;7(11):e008834. doi:10.1161/JAHA.118.008834

10. Ostermann M., Liu K. Pathophysiology of AKI. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017;31(3):305-314. doi:10.1016/j.bpa.2017.09.001

11. Wang Y., Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. Nat Rev Nephrol. 2017;13(11):697-711. doi: 10.1038/nrneph.2017.119.

12. Bro S, Bentzon JF, Falk E, et al. Chronic renal failure accelerates atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. J Am Soc Nephrol. 2003;14(10):2466-74. doi: 10.1097/01.asn.0000088024.72216.2e. PMID: 14514724.

13. Bellomo R., Auriemma S., Fabbri A., Andersen C.B., Olgaard K., Nielsen L.B. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). Int J Artif Organs. 2008;31(2):166-178. doi:10.1177/039139880803100210

14. Arellano D.L. Acute Kidney Injury Following Cardiothoracic Surgery. Crit Care Nurs Clin North Am. 2019;31(3):407-417. doi:10.1016/j.cnc.2019.05.008

15. Wang J., Cong X., Miao M., Yang Y., Zhang J. Inhaled nitric oxide and acute kidney injury risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ren Fail. 2021;43(1):281-290. doi:10.1080/0886022X.2021.1873805

16. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., Svirko Y.S., Pekarskiy S.E., Evtushenko V.V., Lugovsky V.A., Shipulin V.M., Lomivorotov V.V., Podoksenov Y.K. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022;163(4):1393-1403.e9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182.

17. Vermeulen Windsant I.C., Snoeijs M.G., Hanssen S.J., Altintas S., Heijmans J.H., Koeppel T.A., Schurink G.W., Buurman W.A., Jacobs M.J. Hemolysis is associated with acute kidney injury during major aortic surgery. Kidney Int. 2010;77(10):913-920. doi:10.1038/ki.2010.24

18. Kamenshchikov N.O., Duong N., Berra L. Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Review Article. Biomedicines. 2023;11(4):1085. doi: 10.3390/biomedicines11041085.

19. Hu J., Spina S., Zadek F., Kamenshchikov N.O., Bittner E.A., Pedemonte J., Berra L. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Ann Intensive Care. 2019;9(1):129. doi:10.1186/s13613-019-0605-9

20. Ruan S.Y., Huang T.M., Wu H.Y., Wu H.D., Yu C.J., Lai M.S. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care. 2015;19(1):137. doi: 10.1186/s13054-015-0880-2.

21. Grebenchikov O., Filippovskaya Zh., Zabelina T., Filippovskaja Zh.S., Ulitkina O.N., Skripkin Ju.V., Lihvancev V.V. . Opredelenie nitrotirozina ne pozvolyaet ocenit` stepen` vy`razhennosti oksidantnogo stressa i prognozirovat` veroyatnost` razvitiya rannix oslozhnenij posleoperacionnogo perioda. Patologiya krovoobrashheniya i kardioxirurgiya.2017; 21(2): 77–84. doi:10.21688/1681-3472-2017-2-77-84 (In Russian)

22. Wigner P., Szymańska B., Bijak M., Sawicka E., Kowal P., Marchewka Z., Saluk-Bijak J. Oxidative stress parameters as biomarkers of bladder cancer development and progression. Sci Rep. 2021;11(1):15134. doi: 10.1038/s41598-021-94729-w.

23. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol Rev. 2007;87(1):315-424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006.

24. Kumar S., Saxena J., Srivastava V.K., Kaushik S., Singh H., Abo-El-Sooud K., Abdel-Daim M.M., Jyoti A., Saluja R. The Interplay of Oxidative Stress and ROS Scavenging: Antioxidants as a Therapeutic Potential in Sepsis. Vaccines (Basel). 2022;10(10):1575. doi: 10.3390/vaccines10101575.

25. Mohiuddin I., Chai H., Lin P.H., Lumsden A.B., Yao Q., Chen C. Nitrotyrosine and chlorotyrosine: clinical significance and biological functions in the vascular system. J Surg Res. 2006;133(2):143-9. doi: 10.1016/j.jss.2005.10.008.

26. Cheng H., Sun J.Z., Ji F.H., Liu H. Prevention and Treatment of Cardiac Surgery Associated Acute Kidney Injury. J Anesth Perioper Med. 2016;3(1):42-51.

27. Liu Y., Guo W., Zhang J., Xu C., Yu S., Mao Z., Wu J., Ye C., Mei C., Dai B. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2013;62(6):1058-67. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.05.014.

28. Lin X., Yuan J., Zhao Y., Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. J Nephrol. 2015 Feb;28(1):7-16. doi: 10.1007/s40620-014-0113-9.

29. Hirooka Y., Nozaki Y. Interleukin-18 in Inflammatory Kidney Disease. Front Med (Lausanne). 2021;8:639103. doi: 10.3389/fmed.2021.639103.

30. Liang H., Xu F., Zhang T., Huang J., Guan Q., Wang H., Huang Q. Inhibition of IL-18 reduces renal fibrosis after ischemia-reperfusion. Biomed Pharmacother. 2018;106:879-889. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.031.

31. Parikh C.R., Coca S.G., Thiessen-Philbrook H., Shlipak M.G., Koyner J.L., Wang Z., Edelstein C.L., Devarajan P., Patel U.D., Zappitelli M., Krawczeski C.D., Passik C.S., Swaminathan M., Garg A.X.; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. J Am Soc Nephrol. 2011;22(9):1748-57. doi: 10.1681/ASN.201012

Для цитирования: *Бойко А.М., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Свирко Ю.С., Дьякова М.Л., Гусакова А.М., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н. Влияние периоперационной доставки оксида азота на нитрозильный стресс и опосредованное локальной активацией воспаление тубулярное повреждение почек при операциях HEMIARCH. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 40-50. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-40-50*

To cite: *Boyko A.M., Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., Svirko J.S., Diakova M.L., Gusakova A.M., Panfilov D.S., Kozlov B.N. Effect of perioperative nitric oxide delivery on nitrosyl stress and local inflammation-mediated tubular kidney injury during HEMIARCH surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 40-50. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-40-50*

УДК 606
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-51-61

СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В СОСТАВЕ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКТОВ В ПРОЦЕССЕ РЕГЕНЕРАЦИИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

М.Н. Егорихина, Ю.П. Рубцова, И.Н. Чарыкова, Д.Д. Линькова, Е.А. Фарафонтова, Е.А. Левичева, Д.Я. Алейник

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603950

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения

• Предложен способ определения жизнеспособности мезенхимальных стволовых клеток в составе тканеинженерных конструктов, который может стать эффективным инструментом регенеративной медицины и тканевой инженерии для оценки механизмов регенеративного процесса при использовании данных конструктов и прогнозировании их эффективности в системе *in vitro*.

Цель	Экспериментальное обоснование эффективности способа определения жизнеспособности мезенхимальных стволовых клеток в составе тканеинженерных конструктов (ТИК) в процессе регенерации.
Материалы и методы	Экспериментальное исследование проведено на 12 животных (самцы крыс). Животным формировали полнослойную скальпированную рану диаметром 3 см. В рану имплантировали ТИК на основе криопреципитата плазмы крови человека, в состав которого вводили суспензию мезенхимальных стволовых клеток (МСК) крыс, предварительно окрашенных трейсером $DiOC_{14}(3)$. В контрольные сроки (3, 7–8, 14 и 21-е сутки) животные были выведены из эксперимента. В ходе операции вырезалась область раневого дефекта для проведения *ex tempore* исследования методом широкопольной флуоресцентной микроскопии с визуализацией образцов с 40, 100 и 200-кратным увеличением по GFP-каналу флуоресценции.
Результаты	При исследовании материала, полученного от животных на 3-и сутки, внешние характеристики подавляющего большинства выявленных объектов с флуоресцентным свечением соответствовали морфологическим характеристикам МСК – веретенообразные клетки с характерными отростками. В материале, полученном от экспериментальных животных на 7–8 сутки, также выявляли большое количество клеток, окрашенных трассирующим флуоресцентным мембранным красителем, которые имели зеленое флуоресцентное свечение и характерную морфологию. В биоматериале, полученном на 14 сутки эксперимента, количество объектов с характерной для МСК морфологией, окрашенных трейсером $DiOC_{14}(3)$, значительно меньше, чем на 3 и 7–8 сутки эксперимента. На 21 сутки также детектировали сигнал, специфический для трейсера $DiOC_{14}(3)$, однако визуализировать хотя бы единичные клетки с характерной для МСК морфологией не удалось, вероятно, сигнал был обусловлен фрагментами мембран, элиминированных МСК, меченных флуоресцентным красителем.
Заключение	Показано, что МСК в имплантированном на рану животного ТИК сохраняют жизнеспособность и характерную морфологию как минимум в течение 14 суток. Важно, что предложенный способ позволяет прижизненно визуализировать и фотофиксировать жизнеспособные МСК с характерной морфологией, и таким образом, избежать искажений, которые могут быть связаны с фиксацией биологического материала. Предложенный способ может стать эффективным инструментом регенеративной медицины и тканевой инженерии в отношении оценки механизмов регенеративного процесса при использовании ТИК и прогнозирования их эффективности в системе *in vitro*.

Для корреспонденции: *Марфа Николаевна Егорихина, egorihina.marfa@yandex.ru; адрес: пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603950*

Corresponding author: *Marfa N. Egorikhina, egorihina.marfa@yandex.ru; address: 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950*

Ключевые слова Тканеинженерный конструкт • Трейсер $DiOC_{14}(3)$ • Мезенхимальные стволовые клетки • Жизнеспособность • Морфология • Имиджинг

Поступила в редакцию: *26.03.2025;* ***поступила после доработки:*** *10.04.2025;* ***принята к печати:*** *01.05.2025*

METHOD FOR DETERMINING THE VIABILITY OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN TISSUE-ENGINEERED STRUCTURES DURING REGENERATION – EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF EFFICIENCY

M.N. Egorikhina, Yu.P. Rubtsova, I.N. Charykova, D.D. Linkova, E.A. Farafontova, E.A. Levicheva, D.Ya. Aleinik

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950

Highlights

• The method for determining the viability of mesenchymal stem cells in the composition of tissue-engineering constructs is proposed here. This method can become an effective tool for regenerative medicine and tissue engineering for assessing the mechanisms of the regenerative process when using tissue-engineered constructs and predicting their effectiveness in an *in vitro* system.

Aim	Experimental substantiation of the efficiency of the method for determining the viability of mesenchymal stem cells in tissue-engineered constructs during regeneration
Methods	The experimental study was conducted on 12 animals (rats). A full-layer scalped wound with a diameter of 3 cm was formed in the animals. A tissue-engineering construct based on human plasma cryoprecipitate was implanted into the wound, with the composition of which a suspension of rat mesenchymal stem cells (MSCs) pre-stained with the $DiOC_{14}(3)$ tracer was introduced. At the control periods (3, 7–8, 14 and 21 days), the animals were withdrawn from the experiment. During the operation, the wound defect area was cut out for ex-tempore examination using wide-field fluorescence microscopy with visualization of samples with 40×, 100×, 200× magnification in the GFP fluorescence channel.
Results	When examining the material obtained from animals on day 3, the external characteristics of the overwhelming majority of identified objects with characteristic fluorescent glow corresponded to the morphological characteristics of MSCs – spindle-shaped cells with characteristic processes. In the material obtained from experimental animals on days 7–8, a large number of cells stained with a tracer fluorescent membrane dye were also detected, which had a green fluorescent glow and characteristic morphology. In the biomaterial obtained on day 14 of the experiment, the number of objects with characteristic MSC morphology stained with the $DiOC_{14}(3)$ tracer was significantly less than on days 3 and 7–8 of the experiment. On day 21, a signal specific for the $DiOC_{14}(3)$ tracer was also detected, but it was not possible to visualize even single cells with the morphology characteristic of MSCs; the signal was probably due to fragments of membranes of eliminated MSCs labeled with a fluorescent dye.
Conclusion	It was shown that MSCs in tissue-engineering constructs implanted on the animal wound retain viability and characteristic morphology for at least 14 days. It is important that the proposed method allows intravital visualization and photofixation of viable MSCs with characteristic morphology, and thus avoiding distortions that may be associated with fixation of biological material. The proposed method can become an effective tool for regenerative medicine and tissue engineering in relation to assessing the mechanisms of the regenerative process using TECs and predicting their effectiveness in the *in vitro* system.

Keywords Tissue-engineered construct • $DiOC_{14}(3)$ tracer • Mesenchymal stem cells • Viability • Morphology • Imaging

Received: *26.03.2025;* ***received in revised form:*** *10.04.2025;* ***accepted:*** *01.05.2025*

Список сокращений

ТИК – тканеинженерный конструкт МСК – мезенхимальные стволовые клетки

Введение

Важным инструментом регенеративной медицины является тканевая инженерия, которая предполагает разработку конструкций из специальных материалов (матриксов, скаффолдов) и культивирование на них стволовых или тканеспецифических клеток [1]. Дальнейшее развитие регенеративной медицины будет тесно связано с использованием тканеинженерных конструктов (ТИК) сложного состава. Эти конструкты могут включать клетки, биосовместимые материалы, биоактивные молекулы, которые вместе создают среду, способствующую регенерации ткани. Наиболее распространенным типом клеток, вводимых в состав ТИК, являются мезенхимальные стволовые клетки (МСК). МСК демонстрируют широкие перспективы применения не только за счет способности к самообновлению *in vitro* и мультипотентной дифференциации, но во многом благодаря модулирующим свойствам и паракринной активности [2, 3].

Ранее считалось, что МСК, введенные экзогенно, оказывают защитное действие, мигрируя к поврежденным тканям, приживаясь и взаимодействуя с другими клетками после введения. Однако недавние доклинические исследования и клинические испытания показали, что терапевтический эффект МСК проявляется через паракринную выработку факторов роста, хемо- и цитокинов [4, 5]. МСК вырабатывают множество внеклеточных везикул – экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца, которые служат паракринными посредниками между МСК и их клетками-мишенями [6, 7]. МСК благодаря производству трофических факторов с различными свойствами могут способствовать заживлению ран, уменьшению повреждения тканей и защите ткани от дальнейшей деградации, усилению процесса восстановления и ремоделирования ткани [5, 8]. Так, S.S. Hashemi и коллегами [9] показано, что жизнеспособные МСК, помещенные на децеллюляризированную амниотическую мембрану человека (DHAM) и имплантированные на ожоги 3-й степени у крыс (20% площади поверхности тела с полным поражением всех слоев кожи), значительно повышали скорость заживления, реэпителизацию, грануляцию ран. На месте ожога формировалась зрелая рубцовая ткань, уменьшались кровоизлияния и воспаления по сравнению с контрольными группами.

Эффективность применения МСК подтверждена в ряде клинических исследований. Например, G. Marino с коллегами [10] провели клиническое исследование на группе из 20 пациентов в возрасте от 60 до 70 лет (20 человек), страдавших хроническими язвами нижних конечностей. Показано, что инъекции МСК в края язвенного дефекта приводили к уменьшению диаметра и глубины язв, уменьшению болевого синдрома, а в шести из десяти случаев язва полностью зажила. E.V. Zinovev с коллегами [11] описали успешные случаи лечения глубоких ожогов кожи II–III степени с применением культур МСК. Авторы применяли МСК как самостоятельный способ лечения, так и в сочетании с природными раневыми покрытиями (коллагеновый биодеградируемый гель) и хирургическими методами лечения. У всех пациентов была показана терапевтическая эффективность трансплантации жизнеспособных мезенхимальных клеток в сочетании с коллагеновым гелем: сокращалась продолжительность периода эпителизации пограничных (дермальных) ожоговых поражений, окончательный срок заживления таких ран сокращался в 2 раза, а частота развития гнойного воспаления – в 4 раза. Введение суспензии МСК в зону глубокого ожога повышала частоту приживления кожных трансплантатов, стимулировала ангиогенез и пролиферацию фибробластов в поверхностных и глубоких слоях дермы.

Известно, что важным условием успешного протекания регенеративного процесса при применении МСК является сохранение жизнеспособности клеток в процессе регенерации. Только живые клетки могут длительно осуществлять паракринную функцию, вырабатывать факторы роста, хемокины, цитокины и другие биологически активные вещества и таким образом поддерживать регенеративный процесс на протяжении длительного времени.

Оценка жизнеспособности и пролиферации клеток – необходимый этап многих биомедицинских исследований. Такая оценка обязательна при производстве и контроле качества клеточных продуктов [12]. Жизнеспособность, оцениваемая после различных манипуляций с клетками, является одним из важнейших показателей, который может служить критерием качества тканеинженерных конструктов сложного состава (включающих скаффолд-носитель и клетки). Все существующие методы оценки жизнеспособности клеток можно разделить на следующие группы: методы исключающего окрашивания, методы колориметрического анализа, методы флуорометрического анализа, методы люминометрического анализа, анализ с помощью проточной цитометрии [13]. Каждый метод имеет преимущества и недостатки, что необходимо иметь в виду при проведении исследования.

В настоящее время большинство исследователей, работающих с 3D-конструкциями, по-прежнему прибегают к протоколам определения жизнеспо-

собности, разработанным для 2D-культур и суспензии клеток, что может быть связано с относительно недавним началом развития новых подходов оценки для 3D-конструкций [12]. Определение жизнеспособности клеток в 3D-конструкциях представляет собой сложную задачу, которая требует учета специфики трехмерной структуры и особенностей клеточного поведения в таких условиях [14]. Чаще всего такие исследования проводятся *in vitro*, а используемые методы предполагают выделение клеточного компонента из состава ТИК [15–17].

В то же время встречаются работы, в которых проводится оценка жизнеспособности клеток в составе ТИК. Решить эту проблему R.C. Dittmar с коллегами [17] предлагают с помощью измерения различия в аутофлуоресценции, которая возникает из-за изменений метаболической активности (уровня восстановленного никотинамидадениндинуклеотида) в клетках. В этом исследовании полученные данные аутофлуоресцентного излучения живых и мертвых клеток различались как по интенсивности, так и по спектру [17]. Однако такой тип исследований требует дорогостоящего оборудования (двухфотонный и/или конфокальный микроскоп), которое не всегда доступно для лабораторий.

Неоднозначные результаты получили F. Bonnier с коллегами [18] при сравнении методов, основанных на восстановлении резазурина в 2D- и 3D-моделях. Для данного типа анализов существенным критерием оказался выбор 3D-каркаса. Так, при использовании коллагеновых матриц наблюдалось искажение результатов тестов на основе резазурина в сравнении с 2D-структурами, так как молекулы резазурина застревали в порах носителя, тем самым снижалась эффективная концентрация, взаимодействующая с клетками. Авторы сделали вывод о том, что необходимо учитывать диффузию и биодоступность исследуемых веществ в трехмерных матрицах и адаптировать протоколы, используемые на двухмерных моделях, с учетом данных особенностей [18].

Методы исследования *in vitro* широко применимы и очень популярны, они позволяют проводить относительно несложный, удобный и подробный анализ жизнеспособности клеток. Однако нужно понимать, что внутри живой системы, в ткани клетки могут функционировать иначе, чем *in vitro*. Не вызывает сомнения, что изменение окружения при переходе ТИК из условий *in vitro* со стабильными параметрами культивирования в условия *in vivo* при трансплантации ТИК могут существенно повлиять на жизнеспособность клеток, вплоть до полной гибели в первые часы после трансплантации. Поэтому показатели жизнеспособности клеток, полученные вне организма методами *in vitro*, не всегда соответствуют реальной картине *in vivo*. Последнее обусловливает необходимость разработки методов, позволяющих оценивать жизнеспособность клеток в составе ТИК после трансплантации *in vivo* на протяжении регенеративного процесса, что позволит прогнозировать эффективность разрабатываемых ТИК на этапах доклинических исследований на животных.

Цель работы – экспериментальное обоснование эффективности способа определения жизнеспособности МСК в составе ТИК в процессе регенерации.

Материалы и методы

Культура МСК крысы

Культуры клеток МСК получали из подкожной жировой ткани интактного животного. Клетки выделяли с помощью механической дезагрегации и тепловой ферментативной обработки раствором коллагеназы (Sigma-Aldrich, США) с последующей фильтрацией и культивированием в полной ростовой среде в условиях CO_2-инкубатора (5% CO_2, +37 °C, абсолютная влажность). Полная ростовая среда имела следующий состав: DMEM F-12 (Gibco™, Thermo Fisher, США), 10% телячьей эмбриональной сыворотки (FBS) (Gibco™, Thermo Fisher, США), 2% глутамин, антибиотики (пенициллин/стрептомицин) (LLC PanEco, Россия). Для пересева использовали 0,25% раствор трипсина в Версене (Gibco™, Thermo Fisher, США). По достижении субконфлюэнтного монослоя (до 80%) культуру пересевали. В работе использовали культуры 3–4-го пассажа.

Фенотипирование МСК крыс проводили на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson США), используя специфические моноклональные антитела с соответствующими изопическими контролями. По результатам фенотипирования более 90% клеток имели характеристики, свойственные МСК: $CD90^+$, $CD\ 45^-$. Жизнеспособность клеток перед введением в ТИК составляла 98–99%.

Формирование ТИК

Для формирования ТИК использовали композит на основе криопреципитата плазмы крови человека. С целью ПЭГилирования белковой части криопреципитата вводили PEG-NHS (Sigma-Aldrich, США). К ПЭГилированному криопреципитату добавляли 2% раствор коллагена (морской коллаген, выделенный из шкур трески; pH = 7,2 – 7,4) [19].

В состав композита вводили суспензию МСК крыс в PBS, меченных трейсером $DiOC_{14}(3)$ гидроксиэтансульфонат (Biotium Inc., США). $DiOC_{14}(3)$ является производным красителя DiO, но более растворим в водной среде, поскольку имеет более короткие углеводородные цепи. Окраску МСК крыс трейсером проводили по инструкции производителя. Концентрация клеток крыс составляла $1{,}2 \times 10^5$ на 1 мл композита.

Затем композит переносили в форму – чашку Петри диаметром 3,5 см. Для полимеризации композита в него добавляли тромбин-кальциевую смесь: 80 МЕ/мл тромбина (Sigma-Aldrich, США) в 1% растворе $CaCl_2$. ТИК культивировали в течение 4 суток в полной ростовой среде в условиях CO_2-инкубатора с 5% содержанием CO_2, температурой +37 °С и абсолютной влажностью. Перед началом эксперимента ТИК трехкратно отмывали фосфатным буферным раствором.

Экспериментальное исследование на животных

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Нижний Новгород, Россия) (протокол № 5 от 10 марта 2021 г.).

Экспериментальное исследование проведено на 12 животных (самцы крыс, аутбредные, нелинейные, стока Wistar, породы Вильсон, весом 200–250 г): по три животных на четыре контрольных срока (3, 7–8, 14, 21-е сутки).

Животным вдоль позвоночника с использованием трафарета размечали области формирования раневых дефектов. Моделировали одну полнослойную скальпированную рану диаметром 3 см. Для предотвращения контракции раны к окружающей рану коже крысы фиксировали специальное кольцо, подшивая его нерассасывающимся шовным материалом. В сформированную рану помещали ТИК с МСК крыс, меченных трейсером $DiOC_{14}(3)$.

Все раны закрывались силиконизированным защитным покрытием (Transparent dressing, Winner medical, Китай) и влагоудерживающей повязкой (Cosmopor E, Германия). Чтобы снизить риск случайного срывания повязок и дальнейшего инфицирования ран, накладывались дополнительные защитные повязки.

На протяжении послеоперационного периода ежедневно проводилось наблюдение за общим клиническим состоянием животного (поведением, степенью активности, потреблением корма и воды, температурой тела).

В контрольные сроки на 3, 7–8, 14-е сутки животные были выведены из эксперимента (по 3 животных на 3-и, 7–8-е и 14-е сутки). При выведении оценивалось общее состояние животных, внешний вид ран и окружающих тканей, цвет ткани, признаки воспаления в области импланта. После выведения животного из эксперимента осуществлялся забор тканей области раневых дефектов. Проводилась фотодокументация всех этапов процедуры забора биоматериала.

Все манипуляции с животными выполняли под общим наркозом. Общую анестезию осуществляют внутримышечным введением «Золетила 100» в дозе 60 мг/кг (Virbac Sante Animale, Франция) и «КсилаВета» в дозе 6 мг/кг (Pharmamagist Ltd, Венгрия).

Исследование биоматериала

Образцы тканей, полученные из области имплантации, проанализированы на имиджере Cytation 5 с диспетчером задач Gen + (BioTek Instruments Inc., США). Образец помещали в чашку Петри и перемещали на ридер-столик. С помощью модуля микроскопии проводили визуализацию образцов с 40, 100 и 200- кратным увеличением по зеленому каналу флуоресценции (GFP).

Гистологическое исследование

Образцы ТИК были зафиксированы в растворе нейтрального 10% формалина (BioVitrum, Россия). Стандартная гистологическая проводка осуществлялась на аппарате Excelsior ES (Thermo Scientific, США) [20]. После проводки изготовлялись парафиновые блоки с использованием заливочной станции HistoStar (Thermo Scientific, США). Срезы толщиной 4–6 мкм получали на микротоме Microm HM 325 (Thermo Scientific, США). Срезы окрашивались гематоксилином и эозином (ООО «ЭргоПродакшн», Россия). Окрашивание проводили в соответствии с инструкцией производителя.

Результаты

МСК крыс перед введением в эксперимент метили трейсером $DiOC_{14}(3)$ гидроксиэтансульфонат по протоколу производителя. При проведении флуоресцентной микроскопии на поверхности пластика визуализировали монослой, сформированный клетками типичной веретеновидной формы с выраженными отростками. Клетки были не токсированы, окрашивались трейсером в ярко-зеленый цвет (рис. 1).

Перед началом эксперимента ТИК с введенными в их состав мечеными клетками трехкратно отмывали фосфатным буферным раствором и проводили фотофиксацию внешнего вида клеток в структуре скаффолда. Для этого скаффолд с клетками помещали на предметный столик имиджера Cytation 5 и проводили фотосъемку по зеленому каналу флуоресценции (GFP). Клетки в структуре ТИК хорошо визуализировались, имели характерную для МСК

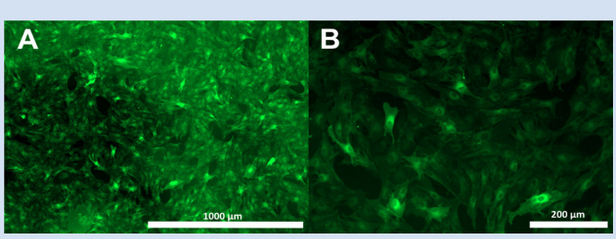


Рисунок 1. Внешний вид клеток на поверхности культурального пластика, окрашенных трейсером $DiOC_{14}(3)$: *A* – увеличение 40×; *B* – увеличение 100×

Figure 1. Appearance of cells on the surface of culture plastic stained with $DiOC_{14}(3)$ tracer: *A* – 40× magnification; *B* – 100× magnification

форму с длинными отростками и формировали межклеточные контакты (рис. 2).

Экспериментальным животным на подготовленную операционную область с использованием шаблона формировали полнослойную скальпированную рану диаметром 3 см (рис. 3, *A*). По краю раны подшивали антиретракционное кольцо, которое предотвращало стягивание раны (см. рис. 3, *B*). В подготовленную рану имплантировали ТИК с меченными трейсером $DiOC_{14}(3)$ клетками (см. рис. 3, *C*).

В контрольные сроки (3, 7–8, 14, 21-е сутки) животных подвергли эвтаназии и осуществили забор образцов тканей, выделенных из области имплантации ТИК. Затем ex tempore, в течение часа после выделения образцов, чашку с образцом тканей переносили на оборудование, позволяющее проводить широкопольную флуоресцентную микроскопию – имиджер Cytation™ 5. После чего проводили визуализацию жизнеспособных клеток, окрашенных мембранным трейсером DiOC14(3), используя GFP-канал для регистрации «зеленого» сигнала (длина волны возбуждения – 477 нм, длина волны эмиссии – 525 нм). При выявлении объектов с характерным флуоресцентным свечением их фотофиксировали. Поиск и визуализацию светящихся объектов осуществляли, перемещаясь вдоль оси Z на фиксированную глубину 500 мкм от дна чашки Петри.

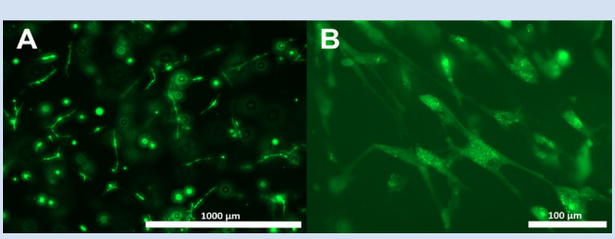


Рисунок 2. Визуализация меченных трейсером $DiOC_{14}(3)$ клеток в структуре ТИК перед имплантацией животным: *A* – увеличение 40×; *B* – увеличение 200×

Figure 2. Visualization of cells labeled with the $DiOC_{14}(3)$ tracer in the structure of the TEC before implantation into animals: *A* – 40× magnification; *B* – 200× magnification

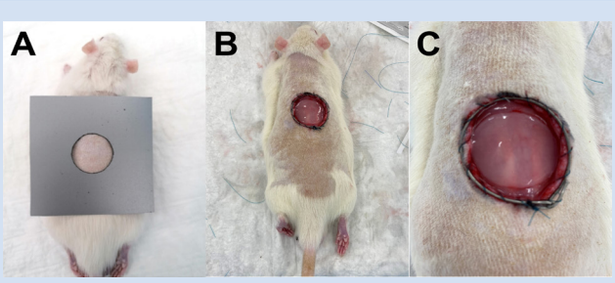


Рисунок 3. Введение животных в эксперимент: *A* – маркировка раневого дефекта с использованием шаблона; *B* – формирование полнослойной скальпированной раны; *B–C* – аппликация в область раневого дефекта ТИК с клетками, меченными трейсером $DiOC_{14}(3)$

Figure 3. Introduction of animals into the experiment: *A* – marking of the wound defect using a template; *B* – formation of a full-layer scalp wound; *B–C* – application of TEC with cells labeled with the $DiOC_{14}(3)$ tracer to the wound defect area

При исследовании материала, полученного от животных на 3-е сутки, внешние характеристики подавляющего большинства выявленных объектов с флуоресцентным свечением соответствовали морфологическим характеристикам МСК. Визуализировались множественные веретенообразные клетки с характерными отростками (рис. 4, *A*). В материале, полученном от экспериментальных животных на 7–8-е сутки, также выявляли достаточно большое количество клеток, окрашенных трассирующим флуоресцентным мембранным красителем, которые имели зеленое флуоресцентное свечение и характерную морфологию. В них также хорошо просматривалось ядро овальной формы (см. рис. 4, *B*). При проведении широкопольной флуоресцентной микроскопии на биоматериале, полученном от животных на 14-е сутки эксперимента, отмечено, что количество объектов с характерной для МСК морфологией окрашенных мембранным трейсером $DiOC_{14}(3)$ значительно меньше, чем визуализировали на 3-и и 7–8-е сутки эксперимента (см. рис. 4, *C*).

Жизнеспособность и функциональная активность МСК, как и любых других клеток, зависят от условий микросреды. В ранах, как правило, наблюдаются неблагоприятные условия для функционирования клеток, часто повреждение тканей сопровождается воспалением, гипоксией, выбросом цитоки-

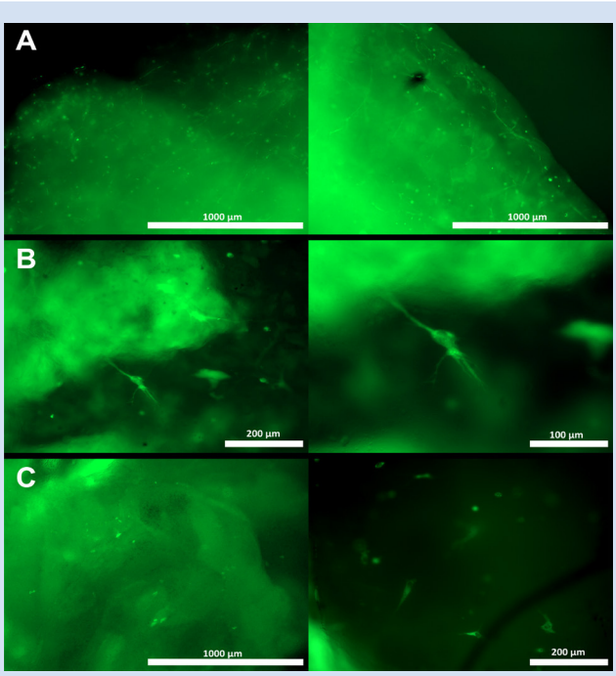


Рисунок 4. Исследование биологического материала, полученного от экспериментальных животных из области имплантации ТИК: *A* – 3-и сутки от начала эксперимента (увеличение 40×); *B* – 7-е сутки от начала эксперимента (увеличение 100× и 200×); *C* – 14-е сутки от начала эксперимента (увеличение 40×, 100×)

Figure 4. Study of biological material obtained from experimental animals from the area of TIC implantation: *A* – 3 days from the beginning of the experiment (magnification 40×); *B* – 7 days from the beginning of the experiment (magnification 100× and 200×); *C* – 14 days from the beginning of the experiment (magnification 40×, 100×)

нов и ферментов [21, 22]. Все это может приводить к гибели МСК, имплантируемых в составе ТИК.

Известно, что нормальная морфология МСК при благоприятных условиях осуществления их жизнедеятельности представляет собой распластанные клетки веретенообразной или звездчатой формы с несколькими длинными тонкими отростками, а также большим ядром. Однако при неблагоприятных условиях морфология клеток резко меняется: клетки ошариваются, уплощаются, что зачастую сопровождается их гибелью. Безусловно, неблагоприятные условия влияют не только на жизнеспособность, но и функциональную активность клеток [23]. Клетки могут еще оставаться живыми, но уже не осуществлять своей паракринной функции. Таким образом, по морфологии МСК можно судить о жизнеспособности и косвенно о поддержании клетками функциональной активности. Последнее в конечном счете и обусловливает успешность протекания регенеративного процесса в присутствии ТИК. Морфология МСК в структуре ТИК представляет собой распластанные клетки фибробластоподобной формы со множественными отростками, то есть клетки имеют характерную морфологию жизнеспособных клеток (см. рис. 2). Данный факт подтверждают результаты гистологического исследования ТИК, культивируемого *in vitro* (рис. 5).

При проведении представленного исследования *in vivo* клетки в структуре ТИК, имплантированного в рану экспериментальных животных, с характерным флуоресцентным свечением и соответствующей морфологией визуализировались до 14 суток после имплантации ТИК в область раневого дефекта. Таким образом, на 3, 7–8 и 14-е сутки после имплантации ТИК в процессе регенерации определялись жизнеспособные мезенхимальные стволовые клетки. Это позволяет сделать заключение о том, что МСК в имплантированном ТИК сохраняют жизнеспособность и функциональную активность как минимум в течение 14 суток в процессе регенерации.

Наши результаты коррелируют с данными, полученными коллегами из Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Так, П.И. Макаревич выполнил прижизненное мечение МСК с помощью мембранного красителя PKH26 (Sigma-Aldrich, США) в клеточной суспензии или в форме клеточных пластов для оценки удержания мезенхимных стромальных клеток, трансплантированных в зону раневого дефекта в виде суспензии или в составе пласта. В случае формирования клеточных пластов МСК метили перед началом сборки ТИК. Эксперимент проводился *in vivo* на самцах крыс линии Wistar, на модели глубокой раны, которым имплантировали суспензию МСК или ТИК в зону раны. На препаратах тканей, забранных через 14 дней после трансплантации МСК, автор обнаружил МСК, меченные PKH26. Детектирование флуоресцентного сигнала осуществлялось на гистологических препаратах предварительно замороженных тканей в парах азота. На данном сроке хорошо визуализировались как МСК, введенные в форме суспензии, так и в виде пласта. Однако на 21-й день в группе введения суспензии МСК сигнала PKH26 обнаружено не было. Это соотносится с представлениями о том, что элиминация клеток после инъекционного введения происходит в течение первых 12–14 дней. В противовес этому в группе трансплантации клеточных пластов на срезах удалось визуализировать специфичный сигнал PKH26. Автор заключил, что наиболее вероятным источником сигнала являются выжившие или интегрировавшиеся МСК, доставленные в составе ТИК [24].

На 21-е сутки мы также детектировали сигнал, специфический для трейсера $DiOC_{14}(3)$ (рис. 6). Однако визуализировать хотя бы единичные клетки с характерной для МСК морфологией нам не удалось. Вероятнее всего, этот сигнал был обусловлен фрагментами мембран, элиминированных МСК, меченных трейсером. В связи с этим нельзя утверждать, что получение сигнала на 21-е сутки свидетельствует об интеграции МСК в ткани или наличии жизнеспособных, функционально активных клеток.

Обсуждение

Известно, что регенеративный процесс включает три последовательных фазы. Первая фаза – воспалительная. Воспалительная фаза разделена на сосудистую (гемостаз) и клеточную (воспаление)

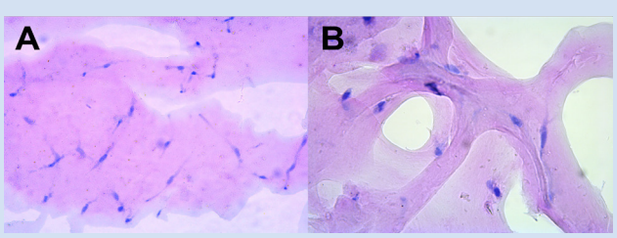


Рисунок 5. Фрагмент ТИК, культивируемого *in vitro* (окраска гематоксилин-эозин): *A* – увеличение 200×; *B* – увеличение 400×

Figure 5. Fragment of TEC cultured *in vitro* (hematoxylin and eosin staining): *A* – magnification 200×; *B* – magnification 400×

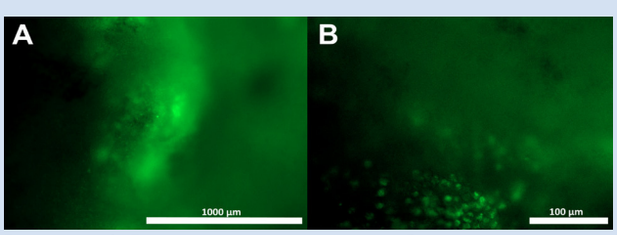


Рисунок 6. Внешний вид клеток из области имплантации ТИК с окрашенными трейсером $DiOC_{14}(3)$ МСК (21-е сутки от начала эксперимента): *A* – увеличение 100×; *B* – увеличение 200×

Figure 6. Appearance of cells from the area of TIC implantation with MSC stained with $DiOC_{14}(3)$ tracer (21 days from the beginning of the experiment): *A* – magnification 100×; *B* – magnification 200×

реакцию. Как только кровотечение остановлено, в рану мигрируют воспалительные клетки и начинается воспалительная фаза, которая характеризуется последовательной инфильтрацией нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов [21], высвобождением провоспалительных цитокинов и факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста (TGF-β), фактор роста тромбоцитов (PDGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF) и интерлейкин 8 (IL8/CXCL-8), из фибринового сгустка и непосредственно из поврежденной ткани [25]. Воспаление возникает сразу после повреждения тканей, и основная цель этой фазы – предотвратить инфекцию.

Вторая фаза – репаративная, связана с приходом фибробластов и МСК [26]. Пролиферативная стадия заживления начинается примерно через 2–10 дней после ранения и определяется взаимодействием разных типов клеток, кроме того, в этом процессе участвуют трофические и ростовые факторы, среди которых ключевую роль играет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [25]. Третья, завершающая фаза – фаза ремоделирования, начинается через 2–3 недели после травмы и продолжается до нескольких лет. Данная фаза включает восстановление структуры и функции ткани, на этом этапе меняется состав матрикса, в частности коллаген III типа разрушается и заменяется коллагеном I типа, что происходит под действием матриксной металлопротеиназы (MMP) [22].

Таким образом, при заживлении раны без участия внешних факторов МСК играют ключевую роль на втором этапе регенеративного процесса. В то же время при имплантации МСК в область раневого дефекта они сразу же начинают участвовать в регенеративном процессе. МСК являются источником разнообразных цитокинов (IL-6, IL-7, IL-8, IL-11, IL-14, IL-15, IL-10, TNFα), хемокинов (CXCL9, CXCL10 и CXCL11, способствующие хемотаксису иммунных клеток) [27] и трофических факторов (MCP-1, VEGF, OPG, TIMP-2 и др.) [23], которые стимулируют ангиогенез и способствуют раннему формированию грануляционной ткани. Таким образом, имплантированные МСК ускоряют протекание регенерации и сокращают сроки каждого из этапов регенеративного процесса. Вполне вероятно, что к 21-м суткам МСК уже выполнили паракринную функцию в обеспечении регенерации и привлечении в очаг повреждения из прилежащих тканей живых клеток. На завершающем этапе регенеративного процесса не критично наличие живых и функционально активных имплантированных МСК, так как их паракринная роль в регенеративном процессе завершена. Заключительные фазы процесса могут осуществляться без экзогенных МСК, так как в область раны уже пришли другие клетки из окружающих тканей, которые сами могут обеспечить завершение процесса регенерации.

В то же время на стадии доклинических исследований важно понимание о поддержании жизнеспособности и функциональной активности МСК, имплантируемых в составе ТИК в область дефекта. Последнее дает возможность обоснования эффективности разрабатываемых продуктов, понимания механизмов их действия и прогнозирования их эффективности.

Заключение

Предложенный в работе способ определения жизнеспособности МСК в составе ТИК в процессе регенерации, включающий окрашивание флуоресцентным красителем $DiOC_{14}(3)$ мезенхимальных стволовых клеток до формирования ТИК, позволяет эффективно визуализировать меченые клетки на биологическом материале, полученном от экспериментальных животных. Показано, что МСК в имплантированном на рану животного ТИК сохраняют жизнеспособность и характерную морфологию как минимум в течение 14 суток. На 21-е сутки мы также детектировали сигнал, специфический для трейсера $DiOC_{14}(3)$, однако визуализировать хотя бы единичные клетки с характерной для МСК морфологией нам не удалось – вероятно, сигнал был обусловлен фрагментами мембран, элиминированных МСК, меченных флуоресцентным красителем. Важно, что предложенный способ позволяет прижизненно визуализировать и фотофиксировать жизнеспособные МСК с характерной морфологией и таким образом избежать искажений, которые могут быть связаны с фиксацией биологического материала. Наличие характерной морфологии при визуализации МСК позволяет судить не только о жизнеспособности, но и косвенно сделать вывод об их функциональной активности. Таким образом, предложенный способ может стать эффективным инструментом регенеративной медицины и тканевой инженерии в отношении оценки механизмов регенеративного процесса при использовании ТИК и прогнозировании их эффективности в системе *in vivo*.

Конфликт интересов

М.Н. Егорихина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.П. Рубцова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Чарыкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Д. Линькова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Фарафонтова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Левичева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Я. Алейник заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках программы «Приоритет-2036» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Информация об авторах

Егорихина Марфа Николаевна, кандидат биологических наук заведующая лабораторией клеточных технологий НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, заведующая лабораторией биотехнологий университетской клиники, ведущий научный сотрудник НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8815-9651

Рубцова Юлия Павловна, кандидат биологических наук научный сотрудник научной лаборатории клеточных технологий НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2781-6419

Чарыкова Ирина Николаевна, биолог лаборатории биотехнологий университетской клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0866-7857

Линькова Дарья Дмитриевна, младший научный сотрудник НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3879-8460

Фарафонтова Екатерина Александровна, лаборант научной лаборатории клеточных технологий НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7940-0880

Левичева Екатерина Андреевна, лаборант научной лаборатории клеточных технологий НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-3807-1412

Алейник Диана Яковлевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1482-4281

Author Information Form

Egorikhina Marfa N., PhD, Senior Researcher of Laboratory of Regenerative Medicine in Institute of Biomedical Technologies of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; ORCID 0000-0002-8815-9651

Rubtsova Yulia P., PhD, Researcher of Laboratory of Regenerative Medicine in Institute of Biomedical Technologies of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2781-6419

Charykova Irina N., Biologist at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0866-7857

Linkova Daria D., Junior Researcher of Laboratory of Regenerative Medicine in Institute of Biomedical Technologies of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3879-8460

Farafontova Ekaterina A., Laboratory Assistant of Laboratory of Regenerative Medicine in Institute of Biomedical Technologies of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7940-0880

Levicheva Ekaterina A., Laboratory Assistant of Laboratory of Regenerative Medicine in Institute of Biomedical Technologies of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-3807-1412

Aleinik Diana Ya., PhD, Senior Researcher of Laboratory of Regenerative Medicine in Institute of Biomedical Technologies of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1482-4281

Вклад авторов в статью

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Файзуллин А.Л., Шехтер А.Б., Истранов Л.П., Истранова Е.В., Руденко Т.Г., Гуллер А.Е., Абоянц Р.К., Тимашев П.С., Бутнару Д.В. Биорезорбируемые коллагеновые материалы в хирургии: 50 лет успеха. Сеченовский вестник. 2020; 11(1): 59–70. doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.59-70

2. Bian D., Wu Y., Song G., Azizi R., Zamani A. The application of mesenchymal stromal cells (MSCs) and their derivative exosome in skin wound healing: a comprehensive review. Stem Cell Res Ther. 2022;13(1):1-17. doi:10.1186/s13287-021-02697-9

3. Heldring N., Mäger I., Wood M.J.A., Le Blanc K, Andaloussi S.E.L. Therapeutic Potential of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells and Their Extracellular Vesicles. Hum Gene Ther. 2015;26(8):506-517. doi:10.1089/hum.2015.072

4. Gomzikova M.O., James V., Rizvanov A. A. Therapeutic Application of Mesenchymal Stem Cells Derived Extracellular Vesicles for Immunomodulation. Front Immunol. 2019;10(November):1-9. doi:10.3389/fimmu.2019.02663

5. Dedier M., Magne B., Nivet M., Banzet S., Trouillas M. Anti-inflammatory effect of interleukin-6 highly enriched in secretome of two clinically relevant sources of mesenchymal stromal cells. Front Cell Dev Biol. 2023;11(September):1-8. doi:10.3389/fcell.2023.1244120

6. Mendt M., Rezvani K., Shpall E. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use. Bone Marrow Transplant. 2019;54:789-792. doi:10.1038/s41409-019-0616-z

7. Lotfy A., AboQuella N.M., Wang H. Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials. Stem Cell Res Ther. 2023;14(1):1-18. doi:10.1186/s13287-023-03287-7

8. Lin Y., Marin-Argany M., Dick C.J., Redhage K.R., Blancas-Mejia L.M., Bulur P., Butler G.W., Deeds M.C., Madden B.J., Williams A., Wall J.S., Dietz A., Ramirez-Alvarado M. Mesenchymal stromal cells protect human cardiomyocytes from amyloid fibril damage. Cytotherapy. 2017;19(12). doi:10.1016/j.jcyt.2017.08.021

9. Hashemi S.S., Pourfath M.R., Derakhshanfar A., Behzad-Behbahani A., Moayedi J. The role of labeled cell therapy with and without scaffold in early excision burn wounds in a rat animal model. Iran J Basic Med Sci. 2020;23(5):673-679. doi:10.22038/ijbms.2020.34324.8156

10. Marino G., Moraci M., Armenia E., Orabona C., Sergio R., De Sena G., Capuozzo V., Barbarisi M., Rosso F., Giordano G., Iovino F., Barbarisi A. Therapy with autologous adipose-derived regenerative cells for the care of chronic ulcer of lower limbs in patients with peripheral arterial disease. J Surg Res. 2013 Nov;185(1):36-44. doi: 10.1016/j.jss.2013.05.024

11. Зиновьев Е.В., Крайнюков П.Е., Асадулаев М.С., Костяков Д.В., Вагнер Д.О., Крылов П.К., Османов К.Ф. Клиническая оценка эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток при термических ожогах Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2018;13(4): 62-67. doi:10.25881/bpnmsc.2018.88.91.011

12. Еремеев А.В., Пикина А.С., Владимирова Т.В., Богомазова А.Н. Методы оценки жизнеспособности клеток, культивируемых in vitro в 2D- и 3D-структурах. Гены и клетки. 2023;18(1):5-21. doi:10.23868/gc312198

13. Kamiloglu S., Sari G., Ozdal T., Capanoglu E. Guidelines for cell viability assays. Food Front. 2020;1(3):332-349. doi:10.1002/fft2.44

14. Debruyne A.C., Okkelman I.A., Dmitriev R.I. Balance between the cell viability and death in 3D. Semin Cell Dev Biol. 2023;144:55-66. doi:10.1016/J.SEMCDB.2022.09.005

15. Gantenbein-Ritter B., Potier E., Zeiter S., van der Werf M., Sprecher C.M., Ito K. Accuracy of three techniques to determine cell viability in 3D tissues or scaffolds. Tissue Eng - Part C Methods. 2008;14(4):353-358. doi:10.1089/ten.tec.2008.0313

16. Dominijanni A.J., Devarasetty M., Forsythe S.D., Votanopoulos K.I., Soker S. Cell Viability Assays in Three-Dimensional Hydrogels: A Comparative Study of Accuracy. Tissue Eng - Part C Methods. 2021;27(7):401-410. doi:10.1089/ten.tec.2021.0060

17. Dittmar R., Potier E., van Zandvoort M., Ito K. Assessment of cell viability in three-dimensional scaffolds using cellular autofluorescence. Tissue Eng - Part C Methods. 2012;18(3):198-204. doi:10.1089/ten.tec.2011.0334

18. Bonnier F., Keating M.E., Wróbel T.P., Majzner K., Baranska M., Garcia-Munoz A., Blanco A., Byrne H.J. Cell viability assessment using the Alamar blue assay: a comparison of 2D and 3D cell culture models. Toxicol In vitro. 2015;29(1):124-31. doi: 10.1016/j.tiv.2014.09.014

19. Семенычева Л.Л., Кузнецова Ю.Л., Валетова, Н.Б., Гераськина Е.В., Таранкова О.А. Способ получения уксусной дисперсии высокомолекулярного рыбного коллагена. Патент RU2567171C1, 2015; Бюл. №31

20. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. Практическое руководство. СПб: СпецЛит; 2010. 95 с.

21. Guo S., Dipietro L.A. Factors affecting wound healing. J Dent Res. 2010;89(3):219-229. doi:10.1177/0022034509359125

22. Gonzalez A.C., Costa T.F., Andrade Z.A., Medrado A.R. Wound healing - A literature review. An Bras Dermatol. 2016;91(5):614-620. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164741

23. Юрова К.А., Мелащенко Е.С., Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Мелащенко О.Б., Шунькин Е.О., Норкин И.К., Хлусов И.А., Литвинова Л.С. Мезенхимные стволовые клетки: краткий обзор классических представлений и новых факторово-стеогенной дифференцировки (PDF) Мезенхимальные стволовые клетки: краткий обзор концепций классификации и новых факторов остеогенной дифференцировки. Медицинская иммунология, 2021;23(2):207-222. doi:10.15789/1563-0625-MSC-2128

24. Макаревич П.И. Клеточные пласты из мультипотентных мезенхимных стромальных клеток как платформа для тканевой инженерии в регенеративной медицине. Дисс. …д.м.н. М; 2024.

25. Nourian Dehkordi A., Mirahmadi Babaheydari F., Chehelgerdi M., Raeisi Dehkordi S. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):111. doi: 10.1186/s13287-019-1212-2

26. Воротников А.В., Суздальцева Ю.Г., Рубцов Ю.П., Аниол Н.В., Горюнов К.В., Кудряшова Т.В., Тюрин-Кузьмин П.А., Ткачук В.А. Направленная миграция и мезенхимальные прогениторные клетки: участие в воспалении, репарации и регенерации ткани. В сборнике: Стволовые клетки и регенеративная медицина под ред. В.А Ткачука. М: Макс-пресс; 2012.

27. Бехало В.А., Горская Ю.Ф., Нестеренко В.Г. Иммунорегуляторный и иммунотерапевти-ческий потенциал мезенхимальных стволовых/стромальных клеток: перспективы и проблемы. Иммунология. 2024; 45 (3): 385–395. doi:10.33029/1816-2134-2024-45-3-385-395

REFERENCES

1. Fayzullin A.L., Shekhter A.B., Istranov L.P., Istranova E.V., Rudenko T.G., Guller A.E., Aboyants R.K., Timashev P.S., Butnaru D.V. Bioresorbable collagen materials in surgery: 50 years of success. Sechenov Medical Journal. 2020;11(1): 59–70. doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.59-70 (In Russian)

2. Bian D., Wu Y., Song G., Azizi R., Zamani A. The application of mesenchymal stromal cells (MSCs) and their derivative exosome in skin wound healing: a comprehensive review. Stem Cell Res Ther. 2022;13(1):1-17. doi:10.1186/s13287-021-02697-9

3. Heldring N., Mäger I., Wood M.J.A., Le Blanc K, Andaloussi S.E.L. Therapeutic Potential of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells and Their Extracellular Vesicles. Hum Gene Ther. 2015;26(8):506-517. doi:10.1089/hum.2015.072

4. Gomzikova M.O., James V., Rizvanov A. A. Therapeutic Application of Mesenchymal Stem Cells Derived Extracellular Vesicles for Immunomodulation. Front Immunol. 2019;10(November):1-9. doi:10.3389/fimmu.2019.02663

5. Dedier M., Magne B., Nivet M., Banzet S., Trouillas M. Anti-inflammatory effect of interleukin-6 highly enriched in secretome of two clinically relevant sources of mesenchymal stromal cells. Front Cell Dev Biol. 2023;11(September):1-8. doi:10.3389/fcell.2023.1244120

6. Mendt M., Rezvani K., Shpall E. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use. Bone Marrow Transplant. 2019;54:789-792. doi:10.1038/s41409-019-0616-z

7. Lotfy A., AboQuella N.M., Wang H. Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials. Stem Cell Res Ther. 2023;14(1):1-18. doi:10.1186/s13287-023-03287-7

8. Lin Y., Marin-Argany M., Dick C.J., Redhage K.R., Blancas-Mejia L.M., Bulur P., Butler G.W., Deeds M.C., Madden B.J., Williams A., Wall J.S., Dietz A., Ramirez-Alvarado M. Mesenchymal stromal cells protect human cardiomyocytes from amyloid fibril damage. Cytotherapy. 2017;19(12). doi:10.1016/j.jcyt.2017.08.021

9. Hashemi S.S., Pourfath M.R., Derakhshanfar A., Behzad-Behbahani A., Moayedi J. The role of labeled cell therapy with and without scaffold in early excision burn wounds in a rat animal model. Iran J Basic Med Sci. 2020;23(5):673-679. doi:10.22038/ijbms.2020.34324.8156

10. Marino G., Moraci M., Armenia E., Orabona C., Sergio R., De Sena G., Capuozzo V., Barbarisi M., Rosso F., Giordano G., Iovino F., Barbarisi A. Therapy with autologous adipose-derived regenerative cells for the care of chronic ulcer of lower limbs in patients with peripheral arterial disease. J Surg Res. 2013 Nov;185(1):36-44. doi: 10.1016/j.jss.2013.05.024

11. Zinovev E.V., Krajnjukov P.E., Asadulaev M.S., Kostyakov D.V., Wagner D.O., Krylov P.K., Osmanov K.F. Clinical Assessment of the Efficiency of the Use of Mesenchimal Stem Cells in Thermal Burns. Bull Pirogov Natl Med Surg Cent. 2018;13(4):62-67. doi:10.25881/bpnmsc.2018.88.91.011 (In Russian)

12. Eremeev A.V., Pikina A.S., Vladimirova T.V., Bogomazova A.N. Methods for assessing the viability of cells cultured in vitro in 2D and 3D structures Genes & cells 2023;18(1):5-21. doi:10.23868/gc312198 (In Russian)

13. Kamiloglu S., Sari G., Ozdal T., Capanoglu E. Guidelines for cell viability assays. Food Front. 2020;1(3):332-349. doi:10.1002/fft2.44

14. Debruyne A.C., Okkelman I.A., Dmitriev R.I. Balance between the cell viability and death in 3D. Semin Cell Dev Biol. 2023;144:55-66. doi:10.1016/J.SEMCDB.2022.09.005

15. Gantenbein-Ritter B., Potier E., Zeiter S., van der Werf M., Sprecher C.M., Ito K. Accuracy of three techniques to determine cell viability in 3D tissues or scaffolds. Tissue Eng - Part C Methods. 2008;14(4):353-358. doi:10.1089/ten.tec.2008.0313

16. Dominijanni A.J., Devarasetty M., Forsythe S.D., Votanopoulos K.I., Soker S. Cell Viability Assays in Three-Dimensional Hydrogels: A Comparative Study of Accuracy. Tissue Eng - Part C Methods. 2021;27(7):401-410. doi:10.1089/ten.tec.2021.0060

17. Dittmar R., Potier E., van Zandvoort M., Ito K. Assessment of cell viability in three-dimensional scaffolds using cellular autofluorescence. Tissue Eng - Part C Methods. 2012;18(3):198-204. doi:10.1089/ten.tec.2011.0334

18. Bonnier F., Keating M.E., Wróbel T.P., Majzner K., Baranska M., Garcia-Munoz A., Blanco A., Byrne H.J. Cell viability assessment using the Alamar blue assay: a comparison of 2D and 3D cell culture models. Toxicol In vitro. 2015;29(1):124-31. doi: 10.1016/j.tiv.2014.09.014

19. Semenycheva, L.L.; Kuznetsova, J.L.; Valetova, N.B.; Geras'kina, E.V.; Tarankova, O.A. Method for production of acetic dispersion of high molecular fish collagen. Patent. RU2567171? 2015; Bull. №31 (In Russian)

20. Korzhevskij D.Je., Giljarov A.V. Osnovy gistologicheskoj tehniki. Prakticheskoe rukovodstvo. Saint Petersburg: SpecLit; 2010. (In Russian)

21. Guo S., Dipietro L.A. Factors affecting wound healing. J Dent Res. 2010;89(3):219-229. doi:10.1177/0022034509359125

22. Gonzalez A.C., Costa T.F., Andrade Z.A., Medrado A.R. Wound healing - A literature review. An Bras Dermatol. 2016;91(5):614-620. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164741

23. Yurova K.A., Melashchenko E.S., Khasiakhmatova O.G., Malashchenko V.V., Melashchenko O.B., Shunkin E.O., Norkin I.K., Khlusov I.A., Litvinova L.S. Mesenchymal stem cells: A brief review of classis concepts and new factors of osteogenic differentiation. Med Immunol. 2021;23(2):207-222. doi:10.15789/1563-0625-MSC-2128 (In Russian)

24. Makarevich P.I. Kletochnye plasty iz mul'tipotentnyh mezenhimnyh stromal'nyh kletok kak platforma dlja tkanevoj inzhenerii v regenerativnoj medicine. [dissertation]; Moscow; 2024 (In Russian)

25. Nourian Dehkordi A., Mirahmadi Babaheydari F., Chehelgerdi M., Raeisi Dehkordi S. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):111. doi: 10.1186/s13287-019-1212-2

26. Vorotnikov A. V., Suzdal'ceva Ju. G., Rubcov Ju. P., Aniol N. V., Gorjunov K. V., Kudrjashova T. V., Tjurin-Kuz'min P. A., Tkachuk V. A. Napravlennaja migracija i mezenhimal'nye progenitornye kletki: uchastie v vospalenii, reparacii i regeneracii tkani. In Stvolovye kletki i regenerativnaja medicina. Editor V.A Tkachuka. Moscow: Maks-press; 2012 (In Russian)

27. Bekhalo V.A., Gorskaya Yu.F., Nesterenko V.G. Immunoregulatory and immunotherapeutic potential of mesenchymal stem/stromal cells: prospects and problems. Immunologiya. 2024;45(3):385-395. doi:10.33029/1816-2134-2024-45-3-385-395 (In Russian)

Для цитирования: *Егорихина М.Н., Рубцова Ю.П., Чарыкова И.Н., Линькова Д.Д., Фарафонтова Е.А., Левичева Е.А., Алейник Д.Я. Способ определения жизнеспособности мезенхимальных стволовых клеток в составе тканеинженерных конструктов в процессе регенерации: экспериментальное обоснование эффективности. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 51-61. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-51-61*

To cite: *Egorikhina M.N., Rubtsova Yu.P., Charykova I.N., Linkova D.D., Farafontova E.A., Levicheva E.A., Aleinik D.Ya. Method for determining the viability of mesenchymal stem cells in tissue-engineered structures during regeneration – experimental substantiation of efficiency. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 51-61. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-51-61*

УДК 612.314.2
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-62-69

ДОСТОВЕРНОСТЬ НОРМАТИВНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Е.В. Арзуманянц[1], Н.В. Перова[1], И.А. Довжик[1], В.И. Севастьянов[1, 2]

[1] Автономная некоммерческая организация «Институт медико-биологических исследований и технологий», пер. Большой Тишинский, 43/20, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 123557; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Щукинская ул., 1, Москва, Российская Федерация, 123182

Основные положения

• Для определения возможности использования нормативных значений предельно допустимых концентраций опасных веществ при оценке безопасности медицинского изделия необходимо учитывать вид и длительность его контакта с организмом человека.

Актуальность	Санитарно-химические испытания являются первым этапом токсикологических исследований при оценке безопасности медицинского изделия (МИ), на котором в экстрактах из образцов измеряют содержание химически опасных веществ. В отличие от биологических санитарно-химические испытания с привлечением физико-химических методов исследования предназначены для определения причины обнаруженного неблагоприятного биологического действия МИ. Однако в ряде случаев превышение предельно допустимой концентрации (ПДК) токсичного химического вещества в экстрактах не сопровождается его нежелательным биологическим действием.
Цель	Анализ на конкретных примерах возможных причин несоответствия при оценке безопасности МИ результатов санитарно-химических и биологических показателей, а также демонстрация необходимости при интерпретации полученных результатов учитывать категорию контакта МИ с тканями организма (прямой, опосредованный, вид ткани) и его продолжительность.
Материалы и методы	Объектами исследования были: (1) поршень из полиоксиметилена и силикона, входящий в состав медицинского устройства для забора биологической ткани с последующим ее возвратом пациенту (StemC Biyoteknoloji Anonim Şirketi, Турция), и (2) диагностический внутривенный катетер из термопластичного полиамидного эластомера, содержащего рентгеноконтрастный сульфат бария, и нержавеющей стали (Merit Medical Systems, Inc., США). Для количественного определения опасных веществ в экстрактах использовали методы газовой хроматографии, атомно-абсорбционной спектрометрии и фотометрии в видимой области. При исследовании биологического действия (безопасности) образцов были выбраны следующие показатели: цитотоксичность, раздражающее действие, сенсибилизирующее действие, пирогенность, опосредованная материалом, и острая токсичность.
Результаты	При отсутствии токсического действия экстрактов из образцов поршня и катетера в экспериментах *in vitro* и *in vivo* содержание формальдегида и бария в них составляло 0,49 мг/л и 1,0 мг/л соответственно, что превышало их нормативные значения ПДК (0,10 мг/л). С учетом категории МИ отсутствие нежелательного действия содержания формальдегида и бария, превышающего их ПДК, на показатели безопасности *in vitro* и *in vivo* поршня и катетера в первом случае можно объяснить наличием отсроченного эффекта, во втором – неприменимостью для катетера нормированного значения ПДК.
Заключение	При интерпретации полученных значений ПДК токсичных веществ в экстрактах из МИ и из материалов с целью оценки их безопасности следует учитывать зависимость неблагоприятного биологического действия от вида

Для корреспонденции: *Виктор Иванович Севастьянов, viksev@imbiit.com; адрес: пер. Большой Тишинский, 43/20, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 123557*

Corresponding author: *Viktor I. Sevastianov, viksev@imbiit.com; address: 43/20, build. 2, Bolshoy Tishinskiy per., Moscow, Russian Federation, 123557*

и длительности контакта МИ с организмом человека. При многократном применении МИ возможен отсроченный эффект за счет накопления в тканях организма токсичных веществ выше пороговых значений.

Ключевые слова Медицинское изделие • Безопасность • Санитарно-химические исследования • Токсикологические исследования • Биологическое действие

Поступила в редакцию: *04.03.2025;* ***поступила после доработки:*** *19.04.2025;* ***принята к печати:*** *31.05.2025*

ON THE ISSUE OF RELIABILITY OF NORMATIVE VALUES FOR MAXIMUM PERMISSIBLE CONCENTRATIONS OF TOXIC SUBSTANCES IN THE STUDY OF SAFETY OF MEDICAL DEVICES

E.V. Arzumanyants[1], N.V. Perova[1], I.A. Dovzhik[1], V.I. Sevastianov[1, 2]

[1] Autonomous Non-profit Organization "Institute of Biomedical Research and Technology", 43/20, build. 2, Bolshoy Tishinskiy per., Moscow, Russian Federation, 123557; [2] Federal State Budgetary Institution "Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1, Shchukinskaya St., Moscow, Russian Federation, 123182

Highlights

• It is necessary to take into account the type and duration of its contact with the human body to determine the possibility of using regulatory values of maximum permissible concentrations of hazardous substances when assessing the safety of a medical device.

Background Sanitary and chemical tests are the first stage of toxicological studies in assessing the safety of a medical device (MD) that measure the content of chemically hazardous substances in extracts from samples. Is should be noted that, unlike biological tests, the sanitary and chemical tests involving physicochemical research methods are designed to answer the question as to what is the cause of the detected adverse biological effect of a MD. However, in some cases, exceeding the maximum permissible concentration (MPC) of a toxic chemical in extracts is not accompanied by its undesirable biological effect.

Aim To analyze, using concrete examples, the possible causes of inconsistencies in the MD safety assessment of the results of sanitary, chemical and biological parameters, as well as to demonstrate the need to take into account the type of MD contact with body tissues (direct, indirect, type of tissue) and the duration of contact when interpreting the results obtained.

Methods The objects of the study were: (1) a piston made of polyoxymethylene and silicone in a medical device for the biological tissue retrieval with its subsequent return to a patient (StemC Biyoteknoloji Anonim Şirketi, Turkey), and (2) a diagnostic intravenous catheter made of a thermoplastic polyamide elastomer containing X-ray contrast barium sulfate and stainless steel (Merit Medical Systems, Inc., USA). The methods of gas chromatography, atomic absorption spectrometry and photometry in the visible area were used to quantify hazardous substances in the extracts. In the study of the biological effect (safety) of the samples, the following indicators were selected: cytotoxicity, irritant effect, sensitizing effect, pyrogenicity, and material-mediated and acute toxicity.

Results In the absence of toxic effects of extracts from the piston and catheter samples in *in vitro* and *in vivo* experiments, the content of formaldehyde and barium in them was 0.49 mg/L and 1.0 mg/L, respectively, which exceeds their standard MPC values of 0.10 mg/L. Taking into account the MD type, the absence of an undesirable effect of the formaldehyde and barium content exceeding their MPC on the *in vitro* and *in vivo* safety indicators of the piston and catheter can be explained, in the first case, by a delayed effect, and in the second - by the inapplicability of the normalized MPC value for the catheter.

Conclusion	When interpreting the obtained MPC values of toxic substances in extracts from a MD and from materials in order to assess their safety, the dependence of the adverse biological effect on the type and duration of MD contact with the human body should be taken into account. With repeated use of a MD, a delayed effect is possible due to the accumulation of toxic substances that exceed threshold values.

Keywords	Medical device • Safety • Sanitary-chemical studies • Toxicological studies • Biological effects

Received: *04.03.2025;* ***received in revised form:*** *19.04.2025;* ***accepted:*** *31.05.2025*

Список сокращений

МИ – медицинское изделие ПДК – предельно допустимая концентрация

Введение

Необходимость внедрения в клиническую практику новых биомедицинских технологий, в том числе в сердечно-сосудистую хирургию, трансплантологию, тканевую инженерию и регенеративную медицину, стимулирует рост исследований, направленных на разработку новых материалов и медицинских изделий из них с улучшенными медико-биологическими и медико-техническими свойствами.

Одним из обязательных этапов токсикологических исследований при оценке биологического действия (безопасности) медицинских изделий (МИ) являются санитарно-химические испытания, на которых в экстрактах из образцов МИ определяют предельно допустимую концентрацию (ПДК) химически опасных веществ. Санитарно-химические испытания МИ, в отличие от биологических исследований, позволяющих определить токсично изделие или нет, предназначены для поиска причины обнаруженного неблагоприятного биологического действия МИ. На основании полученных данных производитель продукции может изменить набор материалов, входящих в состав МИ, и технологические процессы производства (включая конструкцию МИ, материал упаковки, способы и режимы стерилизации) для снижения концентрации опасных веществ до значений ПДК [1, 2].

При наличии в составе МИ полимерных материалов, наиболее часто превышение значений ПДК обнаруживается для метилметакрилата, акриловой и метакриловой кислот, стирола, фенола и формальдегида и фталатов. В экстрактах из металлов и сплавов могут быть обнаружены ионы никеля, титана, меди, кадмия, хрома, свинца, олова, содержание которых не соответствует нормативным значениям ПДК. В зависимости от природы материалов стерилизующие, дезинфицирующие и консервирующие агенты могут вызвать превышение содержания целого ряда токсичных соединений [3].

В соответствующих ГОСТ [4, 5] были суммированы известные ПДК для материалов различной природы, применяемых при разработке МИ. Также были созданы методические рекомендации по исследованию новых или модифицированных МИ [6, 7], в том числе предназначенных для контакта с кровью [8]. Нередко требования ГОСТ Р 52770 [5] были невыполнимы в связи с тем, что многие значения ПДК для экстрагируемых примесей были взяты из санитарной химии окружающей среды и пищевых продуктов без анализа их применимости для МИ.

В 1993 г. в России в общую систему регулирования МИ была введена международная система сертификации, что потребовало учитывать не только критерии оценки биологической безопасности МИ, но и пороги токсической опасности вымываемых веществ. В 2013 г. в России был принят ГОСТ ISO 10993-17 [9], в 2022 г. – ГОСТ ISO/TS 21726-2021, в которых были изложены основные положения по установлению значений ПДК для экстрагируемых (вымываемых) веществ и руководство по применению порога токсической опасности, но не содержалась информация о ПДК для конкретных опасных веществ.

С учетом основных положений ГОСТ ISO/TS 21726-2021, в 2023 г. по инициативе национального технического комитета по стандартизации ТК 422 «Оценка биологического действия медицинских изделий» была введена в действие новая версия стандарта ГОСТ Р 52770-2023 [11], в котором обязательное требование к нормативным значениям ПДК опасных примесей в МИ было переведено в рекомендуемое. При этом ответственность за выполнение требований стандарта была возложена на производителей МИ. При превышении ПДК биологическая безопасность МИ должна быть подтверждена в испытательном лабораторном центре согласно положениям стандартов серии ГОСТ ISO 10993. Однако это не изменило существующее требование аккредитованных испытательных лабораторных центров на проведение токсикологических испытаний: испытания останавливают, если хотя бы одно из экстрагируемых веществ превышает значение нормированного ПДК.

При концентрации опасных веществ, не превышающих ПДК, возможно получение как положительных, так и отрицательных результатов токсикологических исследований *in vitro* и/или *in vivo*. В

первом случае безопасность (отсутствие токсичности) МИ считается доказанной. Во втором случае необходимо искать другие причины отрицательного биологического действия разрабатываемого МИ, не связанные с наличием опасных химических веществ, а, например, обусловленные физико-химическими свойствами поверхности МИ или его конструктивными особенности, инициирующими такие процессы, как гемолиз, активация ферментных систем крови, раздражающее действие и др. [1, 2].

С более сложной и на первый взгляд парадоксальной ситуацией исследователи и разработчики сталкиваются, когда обнаруженное превышение ПДК опасного вещества в экстрактах из материалов МИ не сопровождается его неблагоприятным биологическим действием.

Целью данной работы являются анализ на конкретных примерах возможных причин получения противоречивых результатов санитарно-химических и биологических показателей при оценке безопасности МИ, а также демонстрация необходимости при интерпретации полученных результатов учитывать категорию контакта МИ с тканями организма (прямой, опосредованный, вид ткани) и продолжительность контакта.

Материалы и методы

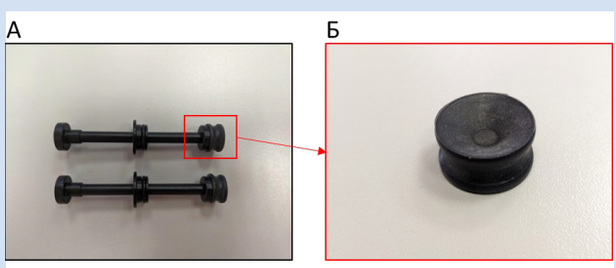
Все исследования проведены в аккредитованном испытательном лабораторном центре АНО «ИМБИИТ» (уникальный номер записи об аккредитации в реестре аккредитованных лиц: № RA.RU.21ИМ47).

Объектами исследования были:

– поршень из полиоксиметилена и силикона (*рисунок*, *А*), входящий в состав медицинского устройства для забора биологической ткани с последующим ее возвратом пациенту (StemC Biyoteknoloji Anonim Şirketi, Турция);

– диагностический внутривенный катетер из термопластичного полиамидного эластомера, содержащего рентгеноконтрастный сульфат бария, и нержавеющей стали (Merit Medical Systems, Inc., США).

При составлении программы исследований в соответствии с ГОСТ ISO 10993-1-2021 [12]:



Поршни, входящие в состав медицинского устройства для забора биологической ткани
Примечание: *А – общий вид, В – уплотнительное кольцо.*
Pistons included in a medical device for collecting biological tissue
Note: *A – general view, B – sealing ring.*

– по виду контакта с организмом человека поршень классифицировали как МИ, присоединяемое извне и контактирующее с мягкими тканями, а диагностический внутривенный катетер как контактирующие с циркулирующей кровью МИ;

– по длительности контакта с организмом человека оба МИ относятся к категории А: МИ кратковременного контакта (общая продолжительность одно-, многократного или непрерывного воздействия составляет не более 24 ч).

При проведении санитарно-химических исследований в экстрактах из образцов частей поршня определяли методом газовой хроматографии содержание ацетальдегида, метанола [13] и фенола [14], методом атомно-абсорбционной спектрометрии – содержание железа, кадмия, меди, хрома, свинца [15], олова [16], методом фотометрии в видимой области при длине волны 414 нм – концентрацию формальдегида [17].

Для исследования биологического действия МИ программа испытаний для изделий, кратковременно контактирующих с биологическими тканями, включала следующие методы: определение цитотоксичности [18], раздражающего [19] и сенсибилизирующего действия [20], исследование пирогенности, опосредованной материалом [21, 22], и острой токсичности [22].

Результаты

По результатам санитарно-химических исследований не обнаружено в экстракте из поршня превышения концентраций ацетальдегида, метанола, фенола, железа, меди, хрома, кадмия, олово, свинца соответствующих значений ПДК (табл. 1). Вместе с тем содержание формальдегида составило 0,49 мг/дм^3, что превышает значение ПДК, равное 0,10 мг/дм^3, и должно было негативно повлиять на результаты биологических исследований. Однако цитотоксическое действие на культуру фибробластов мыши линии NIH/3T3 экстрактов из образцов поршня *in vitro* отсутствовало.

При исследовании экстрактов из образцов изделий на культуре фибробластов мыши линии NIH/3T3 (ATCC®CRL-1658™) цитотоксического действия не выявлено.

Экстракты, приготовленные на 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций, стерильном, пирогенных реакций при внутривенном введении кроликам не показали. Суммарное повышение температуры не превысило допустимого значения ($\sum\Delta t$) ≤ 1,2 °C.

В условиях внутрикожных (интрадермальных) введений экстрактов из образцов изделий кроликам-альбиносам не выявлено раздражающего действия: разница между средним значением баллов тканевой реакции (включая эритему и отек) в опытной группе и соответствующим контролем составила 0,08 при допустимом значении не более 1,0.

Сенсибилизирующее действие изучали в тесте опухания уха на мышах [20]. Показатель теста опре-

деляли по разнице в толщине уха, измеряемой микрометром до и через 24 ч после эпикутанного тестирования экстракта из образца изделия. Разница толщины уха мыши до и после аппликации, при допустимом значении не более 0,01 мм, составила, не более 0,002 мм. Сенсибилизирующего действия не выявлено.

Острая токсичность изучена на мышах при внутрибрюшинном введении. Во время наблюдения в течение всего исследования у животных не установлено клинической картины интоксикации, гибели не зарегистрировано. Вскрытие мышей не показало отрицательного воздействия на структуру и массу внутренних органов. Общетоксическое действие не выявлено (табл. 2).

Для установления причины превышения ПДК образцов поршней по формальдегиду проведены дополнительные исследования отдельных частей поршня. Установлено, что источником повышенной концентрации формальдегида является уплотнительное кольцо поршня, изготовленное из силикона (*рисунок*, *B*). Отмывка поршней различными растворителями и их смесями не привела к снижению содержания формальдегида до допустимого уровня (не более ПДК). Разработчику было рекомендовано заменить материал уплотнительного кольца поршня, что привело к снижению концентрации формальдегида в экстракте до значений 0,034 мг/дм^3, меньше ПДК.

Таблица 1. Концентрация опасных веществ в экстракте из образцов поршня
Table 1. Concentration of hazardous substances in the extract from piston samples

№	Определяемая характеристика (показатель), единица измерения / Determined characteristic (indicator), unit of measurement	Допустимое значение / Valid value	Результат испытаний / Test result	± неопределенность при k = 2, p = 0,95 / ± uncertainty at k = 2, p = 0.95	Документы, устанавливающие правила и методы испытаний / Test method
1.	Ацетальдегид, мг/дм^3 / Acetaldehyde, mg/dm^3	Не более 0,200 / No more than 0,200	Менее 0,05 / Less 0,05	–	[13]
2.	Метанол, мг/дм^3 / Methanol, mg/dm^3	Не более 0,200 / No more than 0,200	Менее 0,1 / Less 0,1	–	
3.	Формальдегид, мг/дм^3 / Formaldehyde, mg/dm^3	Не более 0,100 / No more than 0,100	0,49	–	[17]
4.	Фенол, мг/дм^3 / Phenol, mg/dm^3	Не более 0,050 / No more than 0,050	Менее 0,0005 / Less 0,0005	–	[14]
5.	Железо, мг/дм^3 / Iron, mg/dm^3	Не более 0,300 / No more than 0,050	Менее 0,01 / Less 0,01	–	[15]
6.	Кадмий, мг/дм^3 / Cadmium, mg/dm^3	Не более 0,001 / No more than 0,001	Менее 0,001 / Less 0,001	–	
7.	Медь, мг/дм^3 / Copper, mg/dm^3	Не более 1,000 / No more than 1,000	Менее 0,005 / Less 0,005	–	
8.	Хром, мг/дм^3 / Chromium, mg/dm^3	Не более 0,100 / No more than 0,100	Менее 0,05 / Less 0,05	–	
9.	Свинец, мг/дм^3 / Lead, mg/dm^3	Не более 0,030 / No more than 0,030	Менее 0,02 / Less 0,02	–	
10.	Олово, мг/дм^3 / Tin, mg/dm^3	Не более 1,00 / No more than 1,00	Менее 1,0 / Less 1,0	–	[16]

Таблица 2. Показатели биологического действия
Table 2. Indicators of biological action

№	Наименование показателя / Indicator name	Тест-система (клеточные культуры/лабораторные животные) / Test system (cell cultures/laboratory animals)	Результат испытаний / Test result	Документы, устанавливающие правила и методы испытаний / Test method
1.	Цитотоксичность / Cytotoxicity	Культуры фибробластов мыши линии NIH/3T3 / Mouse fibroblast cultures NIH/3T3	Нецитотоксично / Non-cytotoxic	[18]
2.	Пирогенность, опосредованная материалом / Material-mediated pyrogenicity	Кролики породы шиншилла, 3 головы / Chinchilla rabbits, 3 heads	Апирогенно / Pyrogen-free	[21, 22]
3.	Внутрикожное раздражающее действие / Inrtracutaneous reactivity	Кролики-альбиносы, 3 головы / Albino rabbits, 3 heads	Не обладает / No irritation	[19]
4.	Сенсибилизирующее действие / Sensitization	Мыши линейные, 10 голов / Linear mice, 10 heads	Не обладает / No sensitization	[20]
5.	Острая токсичность / Acute toxicity	Мыши аутбредные, 15 голов / Outbred mice, 15 heads	Не выявлена / Non-toxic	[22]

Еще одним примером положительных результатов биологических испытаний при санитарно-химическом показателе бария выше нормативного значения ПДК [11] оказались диагностические внутривенные катетеры. В экстракте из образцов катетера концентрация бария составила 1 мг/дм^3, что существенно превышало значение ПДК, равное 0,10 мг/дм^3.

Обсуждение

Возникшую ситуацию, когда положительные результаты биологических исследований были получены при концентрации опасного вещества в экстрактах МИ, превышающих ПДК, можно объяснить двумя причинами: наличием отсроченного действия проявления токсического действия за счет постепенного накопления опасного вещества на более поздних сроках функционирования МИ и неприменимостью для исследуемого изделия значения ПДК, рекомендованного ГОСТ Р 52770-2023 [11]. Основным недостатком санитарно-химических значений ПДК при интерпретации результатов исследования МИ является то, что данный показатель не полностью учитывает категорию контакта МИ, т. е. вид контакта с организмом человека (прямой, опосредованный, вид ткани) и его продолжительность.

В примере с испытаниями поршня, когда биологическая ткань после контакта с МИ вводится обратно пациенту и есть вероятность отсроченного действия опасных примесей вследствие их накопления, необходимо было устранить источник/причину обнаруженного превышения ПДК формальдегида с повторным исследованием биологического действия, что и было сделано.

Во втором случае изготовителю диагностических катетеров, руководствуясь ГОСТ ISO 10993-17 [9], было предложено провести новую серию экспериментов с целью установления порогового значения бария, при котором не наблюдается отрицательного биологического действия МИ. На основании результатов, подтверждающих безопасность МИ *in vitro* и *in vivo*, руководствуясь положениями стандартов серии ГОСТ ISO 10993 [9, 10], разработчик внес экспериментально подтвержденное значение ПДК в техническую документацию.

Заключение

Основным и пока не устраненным недостатком ГОСТ Р 52770-2023 [11] является то, что рекомендуемые значения ПДК не полностью учитывают категорию МИ. Например, при положительном заключении о безопасности МИ значение ПДК цинка для изделия, контактирующего с неповрежденными кожными покровами, может быть выше по сравнению со значением ПДК цинка для имплантата из того же материала.

Нормативные значения ПДК, рекомендованные ГОСТ Р 52770-2023 [11], применимы к МИ с повышенной степенью риска (класс 2б), например к аппаратам для анестезии, аппаратам для введения лекарств и к МИ с высокой степенью риска (класс 3), таким как имплантаты и аппараты для гемодиализа.

В то же время нормативные значения ПДК для МИ, относящихся к классам 1 (например, неинвазивные электроды, ряд хирургических инструментов, медицинское оборудование) и 2а (например, диагностическое оборудование, перевязочные средства, физиотерапевтическая аппаратура), соответственно с низкой и средней степенью риска, могут быть завышены.

В новой редакции ГОСТ Р 52770-2023 [11] нормативные значения ПДК из обязательных показателей были переведены в рекомендуемые. В случае выявленного превышения ПДК потенциально опасного вещества при доказанной безопасности МИ разработчик может установить новое значение ПДК и внести его в техническую документацию. Понятно, что корректировка значений ПДК в зависимости от категории МИ требует долголетней совместной работы производителей, испытателей и экспертов, в результате которой в новых редакциях ГОСТ Р 52770 будут вноситься значения ПДК, учитывающие категорию того или иного МИ.

Таким образом, при интерпретации полученных значений ПДК потенциально опасных веществ в экстрактах из МИ и из материалов с целью оценки их безопасности следует учитывать:

– зависимость неблагоприятного биологического действия от вида и длительности контакта МИ с организмом человека. При многократном применении МИ возможен отсроченный неблагоприятный эффект за счет накопления в тканях организма потенциально опасных веществ выше пороговых значений;

– невозможность учета всех факторов, влияющих на высвобождение потенциально опасных веществ при клиническом применении МИ;

– значение любого нормативного ПДК не является обязательным для оценки безопасности большого многообразия МИ. В случае выявленного превышения ПДК потенциально опасного вещества при доказанной безопасности МИ разработчик может установить новое значение ПДК и внести его в техническую документацию.

Конфликт интересов

Е.В. Арзуманянц заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.В. Перова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Довжик заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Севастьянов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Арзуманянц Елена Владимировна, специалист в области доклинических испытаний медицинских изделий, заведующая отделом нормативно-технической документации автономной некоммерческой организации «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-7557-9076

Перова Надежда Викторовна, доктор биологических наук специалист в области разработки стандартов, доклинических испытаний медицинских изделий и лекарственных средств, заместитель директора по научно-практической работе автономной некоммерческой организации «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2215-8944

Довжик Игорь Александрович, специалист в области разработки стандартов и доклинических испытаний медицинских изделий, заместитель директор стандартизации и качеству автономной некоммерческой организации «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-2081-3549

Севастьянов Виктор Иванович, доктор биологических наук, профессор специалист в области биоматериалов, систем доставки лекарственных средств, тканевой инженерии и регенеративной медицины, директор автономной некоммерческой организации «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация; главный специалист отдела подготовки научных и медицинских кадров федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1995-3373

Author Information Form

Arzumanyants Elena V., Specialist in the field of preclinical testing of medical devices, Head of the Department of Regulatory and Technical Documentation, Autonomous Non-profit Organization “Institute of Biomedical Research and Technology”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-7557-9076

Perova Nadezhda V., PhD, Specialist in the field of standards development, preclinical testing of medical devices and medicine, Deputy Director for Science and Practical Affairs, Autonomous Non-profit Organization “Institute of Biomedical Research and Technology”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2215-8944

Dovzhik Igor A., Specialist in the field of standards development and preclinical testing of medical devices, Deputy Director of Standardization and Quality, Autonomous Non-profit Organization “Institute of Biomedical Research and Technology”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0001-2081-3549

Sevastianov Viktor I., PhD, Professor, Specialist in the field of biomaterials, drug delivery systems, tissue engineering and regenerative medicine, Director of the Autonomous Non-profit Organization “Institute of Biomedical Research and Technology”, Moscow, Russian Federation; Chief Specialist at the Scientific and Medical Personnel Training Department of the Federal State Budgetary Institution “Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center for Transplantology and Artificial Organs” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1995-3373

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Севастьянов В.И., Перова Н.В., Арзуманянц Е.В., Перова Н.М., Каминская Н.В., Довжик И.А. Оценка биологической безопасности медицинских изделий (аналитический обзор). Перспективные материалы. 2024; № 4:17-30. doi: 10.30791/1028-978X-2024-4-17-30.

2. Биосовместимые материалы. Учебное пособие. Под ред. Севастьянова В.И., Кирпичников М.П., М.: МИА, 2011.

3. Перова Н.М. Испытания медицинских изделий — важный и обязательный этап в системе обеспечения безопасности их применения. Вестник Казанского технологического университета. 2014;17(2):185-188.

4. ГОСТ Р 51148—98 Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность, М., 1998.

5. ГОСТ Р 52770—2007 Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний. М., Стандартинформ, 2007.

6. Лаппо В.Г. Методологические и методические вопросы гигиены и токсикологии полимерных материалов и изделий медицинского назначения: научный обзор. М., ВНИИИМТ, 1982, 68 с.

7. Лаппо В.Г., Ланина С.Я., Носкова Т.И. и др. Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения. М., ВНИИИМТ, 1987.

8. Сборник методических рекомендаций по оценке биосовместимых свойств искусственных материалов, контактирующих с кровью (Доброва Н.Б., Носкова Т.И., Новикова С.П., Севастьянов В.И.) М., ВНИТИПРИБОР, 1991.

9. ГОСТ ISO 10993-17—2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений для вымываемых веществ. М., Стандартинформ, 2011.

10. ГОСТ ISO/TS 21726—2021 Изделия медицинские. Система оценки биологического действия. Руководство по при-

менению порога токсической опасности для оценки биосовместимости компонентов медицинских изделий. М., Российский институт стандартизации, 2021.

11. ГОСТ Р 52770—2023. Изделия медицинские. Система оценки биологического действия. Общие требования безопасности. М., Российский институт стандартизации, 2024.

12. ГОСТ ISO 10993-1—2021 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования в процессе менеджмента риска. М., Российский институт стандартизации, 2021.

13. МУК 4.1.3166-14 Газохроматографическое определение гексана, гептана, ацетальдегида, ацетона, метилацетата, этилацетата, метанола, изопропанола, акрилонитрила, н-пропанола, н-пропилацетата, бутилацетата, изобутанола, н-бутанола, бензола, толуола, этилбензола, м-, о- и п-ксилолов, изопропилбензола, стирола, а-метилстирола в воде и водных вытяжках из материалов различного состава.

14. МУК 4.1.752-99 Газохроматографическое определение фенола в воде.

15. ПНД Ф 14.1:2:4.214-06 Методика измерений массовых концентраций железа, кадмия, кобальта, марганца, никеля, меди, цинка, хрома и свинца в питьевых, поверхностных и сточных водах методом пламенной атомно-абсорбционной спектрометрии.

16. М-02Вд/2001 Методика измерений массовой концентрации металлов (алюминия, железа, кадмия, калия, кальция, кобальта, магния, марганца, меди, натрия, никеля, олова, свинца, хрома, цинка) в питьевой, природной и сточной водах методом пламенной спектрометрии

17. ПНД Ф 14.1:2:4.84-96 (изд. 2018 г.) Количественный химический анализ вод. Методика выполнения измерений массовой концентрации формальдегида в пробах питьевых, природных и сточных вод фотометрическим методом

18. ГОСТ ISO 10993-5—2023 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы in vitro. М., Российский институт стандартизации, 2023

19. ГОСТ ISO 10993-23—2023 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 23. Исследования раздражающего действия. М., Российский институт стандартизации, 2023.

20. ГОСТ ISO 10993-10—2023 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования сенсибилизирующего действия. М., Российский институт стандартизации, 2023.

21. ОФС.1.2.4.0005.15. Пирогенность.

22. ГОСТ ISO 10993-11—2021. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия. М., Стандартинформ, 2021.

ORIGINAL STUDIES

REFERENCES

1. V. I. Sevastianov, N. V. Perova, E. V. Arzumanyants, N. M. Perova, N. V. Kaminskaya, I. A. Dovzhik. Evaluation of the biological effect of medical devices: general requirements for biological safety (analytical review). Perspektivnye materials. 2024; №4:17-30 (in Russian). doi: 10.30791/1028-978X-2024-4-17-30

2. Biocompatible materials (textbook). Edited by V.I. Sevastianov and M.P. Kirpichnikov, M., MIA, 2011 (in Russian)

3. Perova N. M. Testing of medical devices is an important and mandatory stage in the system of ensuring the safety of their use. Vestnik Kazanskogo technologicheskogo universiteta. 2014;17(2):185-188 (in Russian)

4. GOST R 51148-98: Medical devices. Requirements for samples and documentation presented for toxicological tests, sanitary and chemical analyses, tests for sterility and pyrogenicity. M., Standartinform, 1998 (in Russian)

5. GOST R 52770—2007: Medical products. Safety requirements. Methods of sanitation-chemical and toxicological tests. M., Standartinform, 2007 (in Russian)

6. Lappo V. G. Methodological and methodological issues of hygiene and toxicology of polymer materials and medical devices: scientific review. M., VNIIIMT, 1982 (in Russian)

7. Lappo V. G., Lanina S. Ya., Noskova T. I., etc. Guidelines on toxicological and hygienic studies of polymer materials and products based on them for medical purposes. M., 1987 (in Russian)

8. Methodological recommendations for assessing the biocompatible properties of artificial materials in contact with blood (Dobrova N. B., Noskova T. I., Novikova S. P., Sevastyanov V. I.) M., VNITIPRIBOR, 1991 (in Russian)

9. GOST ISO 10993-17—2011: Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 17. Establishment of allowable limits for leachable substances. M., Standartinform, 2011 (in Russian)

10. GOST ISO/TS 21726-2021: Medical devices. Evaluation system of biological effects. Application of the threshold of toxicological concern for assessing biocompatibility of medical device constituents. M., Russian Institute of Standardization, 2021 (in Russian)

11. GOST R 52770—2023: Medical devices. Biological impact evaluation system. General requirements for safety. M., Russian Institute of Standardization, 2021 (in Russian)

12. GOST ISO 10993-1—2021: Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 1. Evaluation and testing within a risk management process. M., Russian Institute of Standardization, 2021 (in Russian)

13. MUK 4.1.3166-14: Gas chromatographic determination of hexane, heptane, acetaldehyde, acetone, methyl acetate, ethyl acetate, methanol, isopropanol, acrylonitrile, n-propanol, n-propyl acetate, butyl acetate, isobutanol, n-butanol, benzene, toluene, ethylbenzene, m-, o- and p- xylenes, isopropylbenzene, styrene, a-methylstyrene in water and aqueous extracts from materials of various compositions (in Russian)

14. MUK 4.1.752-99: Gas chromatographic determination of phenol in water (in Russian)

15. PND F 14.1:2:4.214-06: Methodology for measuring mass concentrations of iron, cadmium, cobalt, manganese, nickel, copper, zinc, chromium and lead in drinking, surface and waste waters using flame atomic absorption spectrometry (in Russian)

16. M-02Vd/2001: Methodology for measuring the mass concentration of metals (aluminum, iron, cadmium, potassium, calcium, cobalt, magnesium, manganese, copper, sodium, nickel, tin, lead, chromium, zinc) in drinking, natural and waste waters flame spectrometry method. (in Russian)

17. PND F 14.1:2:4.84-96 (ed. 2018): Quantitative chemical analysis of water. Methodology for measuring the mass concentration of formaldehyde in samples of drinking, natural and waste water using the photometric method (in Russian)

18. GOST ISO 10993-5—2023: Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 5. Cytotoxicity studies by in vitro methods. M., Russian Institute of Standardization, 2023 (in Russian)

19. GOST ISO 10993-23—2023: Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 23. Irritant studies. M., Russian Institute of Standardization, 2023 (in Russian)

20. GOST ISO 10993-10—2023: Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 10. Sensitization tests. M., Russian Institute of Standardization, M., 2023 (in Russian)

21. OFS.1.2.4.0005.15. Pyrogenicity (in Russian)

22. GOST ISO 10993-11—2021: Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 11. Tests for systemic toxicity. M., Standartinform, 2021 (in Russian)

Для цитирования: *Арзуманянц Е.В., Перова Н.В., Довжик И.А., Севастьянов В.И. Достоверность нормативных значений предельно допустимых концентраций потенциально опасных веществ при исследовании безопасности медицинских изделий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 62-69. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-62-69*

To cite: *Arzumanyants E.V., Perova N.V., Dovzhik I.A., Sevastianov V.I. On the issue of reliability of normative values for maximum permissible concentrations of toxic substances in the study of safety of medical devices. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 62-69. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-62-69*

Мнение редактора о статье «Достоверность нормативных значений предельно допустимых концентраций потенциально опасных веществ при исследовании безопасности медицинских изделий»

Л.В. Антонова

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

Исследование Е.В. Арзуманянц и коллег, опубликованное в третьем номере журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» в 2025 г., представляет собой важный шаг в совершенствовании методологии оценки безопасности медицинских изделий. Авторы поднимают актуальную проблему несоответствия между санитарно-химическими и биологическими показателями, что особенно актуально для регуляторных органов и производителей медицинских изделий.

Сильные стороны работы:

1. **Комплексный подход** – исследование сочетает физико-химические и биологические методы, что позволяет получить более полную картину безопасности медицинских изделий.

2. **Практическая значимость** – на конкретных примерах (поршень из полиоксиметилена и внутривенный катетер) показано, что превышение предельно допустимых концентраций токсичных химических веществ не всегда означает реальную биологическую опасность. Это может помочь избежать необоснованной браковки материалов при сертификации.

3. **Учет условий контакта медицинского изделия с организмом** – авторы справедливо указывают на необходимость дифференцированного подхода в зависимости от типа и длительности контакта изделия с тканями. Это особенно важно для изделий кратковременного и длительного применения.

4. **Критический анализ нормативов** – авторы поднимают вопрос о возможной неприменимости стандартных предельно допустимых концентраций токсичных химических веществ для некоторых видов медицинских изделий (например, катетеров), что требует пересмотра нормативной базы с учетом специфики изделий.

Продемонстрировано, что оценка безопасности медицинских изделий не должна ограничиваться только сравнением с предельно допустимыми концентрациями токсичных химических веществ. Необходимо учитывать биологические тесты и условия применения изделия. В будущем было бы полезно расширить выборку исследуемых медицинских изделий, а также изучить долгосрочные эффекты накопления токсичных веществ при многократном использовании.

Таким образом, работа имеет высокую научную и практическую ценность, так как способствует более точной и обоснованной оценке безопасности медицинских изделий. Результаты исследования могут быть использованы для оптимизации нормативных требований и методик тестирования медицинских изделий, что в конечном итоге повысит их безопасность для пациентов.

УДК 616.1–089.843–004.891.3
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-71-80

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНЫХ И ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОМПОЗИТНЫХ МАТРИКСОВ НА ОСНОВЕ ФИБРОИНА ШЕЛКА И ПОЛИУРЕТАНА

Е.С. Прокудина, М.С. Коломеец, Т.В. Глушкова, В.А. Кошелев, Н.А. Кочергин

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

Основные положения

• Исследованы структурные и физико-механические особенности композитных матриксов на основе фиброина шелка и полиуретана с различным соотношением компонентов.

Актуальность	Фиброин шелка (ФШ) – полимер природного происхождения, подходящий для тканевой инженерии. В комбинации с эластичными полимерами, например полиуретаном (ПУ), способен улучшить физико-механические характеристики материала, что делает его перспективным для применения в сердечно-сосудистой хирургии в качестве сосудистых заплат.
Цель	Исследовать структурные и физико-механические особенности, а также оценить гидрофильность и адсорбцию белков поверхностью композитных матриксов на основе ФШ и ПУ с различным соотношением компонентов.
Материалы и методы	Матриксы изготавливали методом электроспиннинга при соотношении ФШ и ПУ 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3. Материалами сравнения выступали монокомпонентные матриксы из ФШ и ПУ. Исследовали ультраструктуру композитов по снимкам после сканирующей электронной микроскопии: толщину волокон, размер пор, пористость материала. Измеряли физико-механические параметры матриксов: предел прочности, относительное удлинение, модуль Юнга. Оценивали гидрофильные свойства поверхности матриксов по измерению контактного угла смачивания. Исследовали адсорбцию альбумина и фибриногена поверхностью матриксов.
Результаты	Все матриксы, изготовленные методом электроспиннинга, имели пористо-волокнистую структуру. Увеличение содержания ПУ приводило к появлению спаек и единичных растрескиваний волокон на внутренней поверхности матриксов после паровой сшивки полимеров. Комбинация ФШ и ПУ увеличивала прочность и эластичность матриксов по сравнению с чистым ФШ и приближала к нативной *a. mammaria* человека по способности сопротивляться растяжению. Добавление ПУ к ФШ-композиту снижало его изначальную гидрофильность по сравнению с чистым ФШ. Адсорбция альбумина была одинаковой для всех матриксов; фибриноген адсорбировался в большей степени на матриксах с преобладанием в составе ФШ.
Заключение	Добавление ПУ в состав ФШ-композита не нарушает пористо-волокнистую структуру матрикса, повышает его прочность и эластичность, приближает по свойствам к нативной артерии человека, а также уменьшает адсорбцию фибриногена, что расширяет возможности данного материала для использования в сердечно-сосудистой хирургии в качестве сосудистых заплат.

Ключевые слова Фиброин шелка • Полиуретан • Композитный матрикс • Электроспиннинг • Ультраструктура • Гидрофильность • Адсорбция белков

Поступила в редакцию: *12.03.2025;* ***поступила после доработки:*** *03.04.2025;* ***принята к печати:*** *15.04.2025*

Для корреспонденции: *Екатерина Сергеевна Прокудина, goddess27@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Ekaterina S. Prokudina, goddess27@mail.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

STUDY OF STRUCTURAL, PHYSICAL AND MECHANICAL FEATURES OF COMPOSITE MATRICES BASED ON SILK FIBROIN AND POLYURETHANE

E.S. Prokudina, M.S. Kolomeets, T.V. Glushkova, V.A. Koshelev, N.A. Kochergin

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

Highlights

• The study included the analysis of structural, physical and mechanical properties of composite matrices based on silk fibroin (SF) and polyurethane (PU) with different component ratios.

Background	SF is a polymer of natural origin, suitable for tissue engineering. Combining it with elastic polymers can improve the physical and mechanical properties of the material, making it a promising material for vascular patches in cardiovascular surgery.
Aim	To study the structural, physical and mechanical features, as well as to evaluate the hydrophilicity and adsorption of proteins by the surface of composite matrices based on SF and PU with different ratios of components.
Methods	Matrices were manufactured by electrospinning at a ratio of SF and PU of 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3. Matrices of 10% SF and 10% PU served as controls. The ultrastructure of the composites (fiber thickness, pore size, and material porosity) was studied using SEM-images. The following physical and mechanical parameters of the matrices were measured: tensile strength, relative elongation, and Young's modulus. The hydrophilic properties of the matrix surface were estimated by measuring the contact wetting angle. The adsorption of albumin and fibrinogen by the matrix surface was studied.
Results	All scaffolds produced by electrospinning had a porous-fibrous structure. Increasing the PU content resulted in the presence of adhesions and isolated cracks of fibers on the inner surface of the scaffolds after steam crosslinking of the polymers. The combination of SF and PU increased the strength and elasticity of the scaffolds compared to pure SF and brought them closer to native human *a. mammaria* in their ability to resist stretching. Adding PU to the SF composite reduced its initial hydrophilicity compared to pure 10% SF. Albumin adsorption was the same for all scaffolds; fibrinogen was adsorbed to a greater extent on scaffolds with a predominance of SF in the composition.
Conclusion	Addition of PU to the composition of the SF composite does not disrupt the porous-fibrous structure of the matrix, increases its strength and elasticity, brings its properties closer to those of the native human artery, and also reduces the adsorption of fibrinogen, which expands the possibilities of this material for use in cardiovascular surgery as vascular patches.

Keywords Silk fibroin • Polyurethane • Composite matrix • Electrospinning • Ultrastructure • Hydrophilicity • Protein adsorption

Received: *12.03.2025;* ***received in revised form:*** *03.04.2025;* ***accepted:*** *15.04.2025*

Список сокращений

ПУ – полиуретан
СЭМ – сканирующая электронная микроскопия
ФШ – фиброин шелка

Введение

Использование биосовместимых полимеров в современной регенеративной медицине и трансплантологии является перспективным, в особенности для создания новых материалов методами тканевой инженерии [1, 2]. Основными требованиями, предъявляемыми к имплантируемым изделиям из биополимеров, являются их безопасность и высокая биосовместимость с окружающими тканями [3]. Полимерные материалы хорошо изучены и имеют широкий спектр применения в регенерации различных тканей и органов: кости, кожа, сосуды, нервы [1]. За последнее десятилетие было исследовано множество видов полимерных биоматериалов, среди которых выделяют природные (хитозан, шелк, коллаген, желатин, фибрин) и синтетические

(полимолочная кислота, полигликолевая кислота, поликапролактон, полиэтиленгликоль) с различными характеристиками для регенерации тканей [1].

Фиброин шелка (ФШ) является полимерным материалом природного происхождения, подходящим для разработок в области тканевой инженерии. Опыт применения ФШ в хирургической практике в качестве шовного материала демонстрирует его высокую прочность, низкую иммуногенность и способность к медленной биодеградации [4]. Кроме того, благодаря способности формировать трехмерные структуры ФШ представляет большой интерес для исследователей в качестве материала для изготовления скаффолдов, мембран, полимерных покрытий или гидрогелей, а также как носитель для доставки лекарственных препаратов, что значительно расширяет его потенциальное применение [5].

Среди отличительных особенностей ФШ является его способность хорошо комбинироваться с другими веществами, в том числе полимерами. Такой подход используется, например, для улучшения его физико-механических свойств или придания материалу дополнительной биологической активности [5].

В настоящем исследовании для придания большей эластичности матриксам из ФШ его комбинировали с синтетическим полиуретаном (ПУ). Действительно, подбор оптимального соотношения ФШ и ПУ способен улучшить физико-механические характеристики композитного матрикса без нарушения ультраструктуры материала, что делает его перспективным для применения в сердечно-сосудистой хирургии в качестве сосудистых заплат.

Цель работы – исследовать структурные и физико-механические особенности, а также оценить гидрофильность и адсорбцию белков поверхностью композитных матриксов на основе ФШ и ПУ с различным соотношением компонентов.

Материалы и методы

Изготовление композитных матриксов

Матриксы изготавливали методом электроспиннинга на аппарате NANON-01A (MECC CO, Япония) из 10%$_{масс}$ растворов полимеров в гексафторизопропаноле (ЗАО «ПиМ Инвест», Россия). Соотношение полимеров в смеси ФШ и ПУ составило 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 (табл. 1). В качестве материалов сравнения выступали матриксы, изготовленные из монокомпонентных растворов 10%$_{масс}$ регенерированного ФШ и 10%$_{масс}$ термопластичного ПУ Tecoflex-EG 80A (Lubrizol, США) в гексафторизопропаноле. Модификацию всех полученных матриксов, кроме матрикса из чистого ПУ, проводили в термостате при 37 °C и 100% влажности в течение суток с целью образования поперечных сшивок в молекулах ФШ (посредством образования структуры бета-листа) и перевода его из водорастворимой в водонерастворимую форму [6]. Электроспиннинг всех матриксов проводили при следующих параметрах: диаметр иглы – 22 G, расстояние до коллектора – 15 см, напряжение – 18 кВ, скорость вращения коллектора – 200 об/мин, скорость подачи раствора – 1,5 мл/ч. В качестве коллектора использовали штифт диаметром 8,0 мм.

Исследование поверхностной ультраструктуры матриксов

Образцы матриксов размером 0,25 см^2 подвергали напылению Ag-Pd с помощью системы EM ACE200 (Leica Microsystems GmbH, Австрия) для получения покрытия толщиной 15 нм. Структурные особенности поверхности матриксов изучали на сканирующем микроскопе S-3400N (Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 10 кВ. По полученным снимкам после сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) измеряли диаметр полимерных волокон и размер пор на поверхности матриксов.

Таблица 1. Соотношение ФШ и ПУ в составе композитных матриксов
Table 1. Ratio of SF and PU in composite matrices

Тип матрикса / Type of matrix	Соотношение ФШ:ПУ / Ratio of SF:PU	Общая массовая концентрация полимеров в растворе, %$_{масс}$ / Total mass concentration of polymers in solution, %$_{mass}$	Массовая концентрация ФШ в растворе, %$_{масс}$ / Mass concentration of SF in solution, %$_{mass}$	Массовая концентрация ПУ в растворе, %$_{масс}$ / Mass concentration of PU in solution, %$_{mass}$
ФШ / SF	1:0	10	10	0
ФШ + ПУ (3:1) / SF + PU (3:1)	3:1	10	7,5	2,5
ФШ + ПУ (2:1) / SF + PU (2:1)	2:1	10	6,7	3,3
ФШ + ПУ (1:1) / SF + PU (1:1)	1:1	10	5	5
ФШ + ПУ (1:2) / SF + PU (1:2)	1:2	10	3,3	6,7
ФШ + ПУ (1:3) / SF + PU (1:3)	1:3	10	2,5	7,5
ПУ / PU	0:1	10	0	10

Примечание: *ПУ – полиуретан; ФШ – фиброин шелка.*
Note: *PU – polyurethane; SF – silk fibroin.*

Пористость материала оценивали также после анализа СЭМ-изображений с использованием программы ImageJ (National Institutes of Health, США). Среднюю площадь пор рассчитывали после 100 и более измерений на образец.

Оценка физико-механических свойств композитных матриксов

Физико-механические свойства матриксов оценивали в соответствии с ГОСТ 270-75 в условиях одноосного растяжения на универсальной испытательной машине серии Z (Zwick/Roell, Германия) с использованием датчиков номинальной силы 50 Н при скорости перемещения траверсы 50 мм/мин. Вырубку образцов осуществляли в продольном направлении; количество образцов составило 6 в каждой группе. Физико-механическим испытаниям подвергали предварительно смоченные полимерные образцы. Оценивали максимальное напряжение при растяжении образца (МПа), силу, приложенную к образцу до начала его разрушения (Fmax, Н), относительное удлинение, скорректированное с учетом характера разрушения образца (%), и модуль Юнга (МПа).

Все физико-механические параметры полимерных матриксов сравнивали с таковыми для нативных артерий: сонной артерии овцы (*a. carotis*) и внутренней грудной артерии человека (*a. mammaria*), которую получали при проведении аортокоронарного шунтирования у пациентов, подписавших добровольное информированное согласие на взятие материала.

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол № 6 от 30.06.2022).

Оценка гидрофильности поверхности материала

Гидрофильность поверхности материала оценивали по измерению контактного угла смачивания материала (метод «сидячей капли») с использованием прибора Drop Shape Analyzer DSA25 (Kruss GmbH, Германия) при комнатной температуре. Контактный угол рассчитывался из шести изображений в программе ImageJ (NIH, США) для каждого типа матрикса.

Адсорбция белков на поверхности матриксов

Предварительно очищенные и высушенные образцы матриксов (1 × 1 см^2, n = 6) инкубировали в 1 мл растворов альбумина (1 мг/мл) и фибриногена (1 мг/мл) в фосфатно-солевом буфере в течение 2 ч при 37 °С. Далее образцы отмывали в фосфатно-солевом буфере, воде и выдерживали в 1 мл 2% раствора додецилсульфата натрия в течение 2 ч при 37 °С для элюирования адсорбированного белка. Количество белка, элюированного в раствор додецилсульфата натрия, измеряли с помощью набора ab207003 Micro BCATM (Abcam, Великобритания) на спектрофотометре Genesys 6 (Thermo Scientific, США) при длине волны 562 нм. Количество белка (мг) пересчитывали на 1 мл раствора.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Prism Graph Pad 8.0 (США) и таблиц MS Excel (Microsoft, США). Проверку распределения данных на нормальность проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Данные, распределение которых соответствовало нормальному, представлены в виде среднего, стандартного отклонения и 95% доверительного интервала (M ± SD [5%; 95%]); данные, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы и межквартильного размаха M (Q_2; Q_3). Для сравнение независимых данных нескольких групп использовали дисперсионный анализ (с апостериорным тестом Тьюки) или непараметрический критерий Краскела – Уоллиса с поправкой Данна на множественные сравнения. Критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

Структура внутренней поверхности композитных полимерных матриксов

Все матриксы, изготовленные методом электроспиннинга на основе ФШ и ПУ, имели пористо-волокнистую структуру. Внутренняя поверхность ФШ матрикса была сформирована однородными по диаметру разнонаправленно расположенными извитыми волокнами и неглубокими порами одинакового размера (рис. 1, табл. 2).

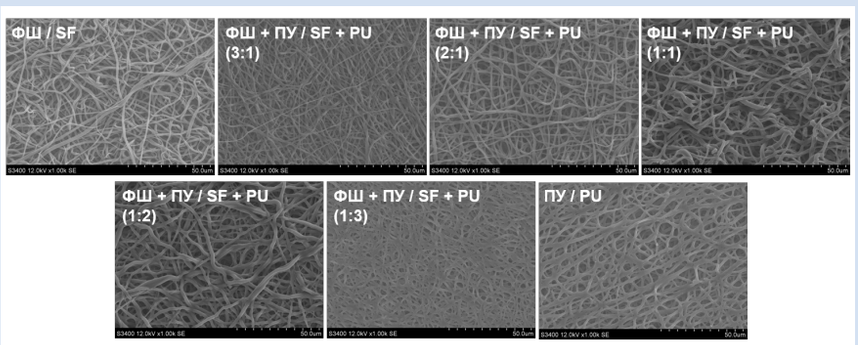


Рисунок 1. СЭМ поверхности полимерных матриксов различного состава
Примечание: *ПУ – полиуретан; ФШ – фиброин шелка.*
Figure 1. SEM of the surface of polymer matrices of different compositions
Note: *PU – polyurethane; SF – silk fibroin.*

Добавление ПУ в состав композитных матриксов привело к формированию менее извитых сополимерных волокон, а также единичных участков спаек. Причем при нарастании содержания ПУ в составе матрикса общая спаянность волокон увеличивалась, достигая максимальной в матриксе ФШ + ПУ (1:3). Внутренняя поверхность композитных матриксов была сформирована волокнами разного диаметра (тонкими и толстыми) и характеризовалась наличием мелких и больших пор (см. рис. 1, табл. 2). На матриксах ФШ + ПУ (1:2) и ФШ + ПУ (1:3) отмечались единичные участки растрескивания волокон.

Матрикс из чистого ПУ также имел пористо-волокнистую структуру, сформированную двумя типами волокон, между которыми располагались мелкие и большие поры (см. рис. 1, табл. 2). При этом для монокомпонентного ПУ-матрикса не было характерно наличие спаек и растрескиваний волокон полимера, однако наблюдались единичные наноразмерные волокна (толщиной 1–2 нм), расположенные в виде балок в центрах пор.

Пористость матриксов с преобладающим содержанием ФШ превышала 50%. Однако при возрастании содержания ПУ в составе композитов пористость матриксов снижалась (табл. 2).

Таким образом, добавление ПУ в состав ФШ-матрикса не меняло его общую пористо-волокнистую ультраструктуру, однако по мере увеличения содержания синтетического компонента в составе композита возрастала общая спаянность волокон на внутренней поверхности матрикса, что определяло дальнейшее снижение пористости материала.

Физико-механические характеристики композитных матриксов

Физико-механические испытания продемонстрировали, что показатели прочности матрикса из чистого ФШ были наиболее приближены к таковым у нативных артерий. Добавление ПУ в состав композитов приводило к нарастанию напряжения и Fmax по мере увеличения содержания синтетического полимера, однако, не достигая максимума для чистого ПУ матрикса (рис. 2).

Относительное удлинение, как показатель эластичности материала, у чистого ФШ наиболее соответствовало интактным артериям. Добавление ПУ в состав композитных матриксов приводило к возрастанию эластичности материала по мере увеличения содержания синтетического компонента, однако статистически значимо превосходило значения данной характеристики у нативных артерий (см. рис. 2).

Анализ модуля Юнга показал, что по мере увеличения содержания ПУ в составе композитного полимерного матрикса снижалась способность материала сопротивляться его растяжению. При этом максимальную растяжимость (минимальное значение модуля Юнга) продемонстрировала *a. carotis* овцы, которой наиболее приближен чистый ПУ, в то время как по упругости *a. mammaria* человека в большей степени соответствовали композитные матриксы ФШ + ПУ (см. рис. 2).

Таким образом, комбинация ФШ с ПУ придавала композитному матриксу большую по сравнению с чистым ФШ прочность, делала его более эластичным, а по способности сопротивляться растяжению приближала к нативной *a. mammaria* человека.

Таблица 2. Размер пор и волокон на внутренней поверхности полимерных матриксов
Table 2. Size of pores and fibers of the inner surface of polymer matrices

Тип матрикса / Type of matrix	Диаметр волокон, мкм / Fiber diameter, μm		Диаметр пор, мкм / Pore diameter, μm		Пористость / Porosity, %
	Тонкие / Thin	Толстые / Thick	Малые / Small	Большие / Large	
ФШ / SF	1,4 ± 0,36 [1,16; 1,64]#		5,67 ± 1,9 [4,39; 6,95]		51,0
ФШ + ПУ (3:1) / SF + PU (3:1)	0,88 ± 0,25 [0,7; 1,06]*#	1,83 ± 0,31 [1,61; 2,05]#	7,03 ± 1,9 [5,67; 8,38]	27,01 ± 9,42 [20,27; 33,75]*#	50,8
ФШ + ПУ (2:1) / SF + PU (2:1)	0,95 ± 0,26 [0,76; 1,31]#	2,22 ± 0,38 [1,95; 2,49]*#	8,21 ± 2,29 [6,57; 9,85]	21,95 ± 5,56 [17,97; 25,93]*#	50,1
ФШ + ПУ (1:1) / SF + PU (1:1)	0,94 ± 0,17 [0,81; 1,06]#	2,16 ± 0,55 [1,77; 2,55]*#	6,64 ± 1,83 [5,34; 7,95]#	17,42 ± 4,27 [14,37; 20,47]*#	49,8
ФШ + ПУ (1:2) / SF + PU (1:2)	0,97 ± 0,24 [0,8; 1,14]#	1,56 ± 0,26 [1,37; 1,75]#	8,85 ± 2,31 [7,2; 10,51]		37, 4
ФШ + ПУ (1:3) / SF + PU (1:3)	1,23 ± 0,15 [1,12; 1,34]#		3,13 ± 0,74 [2,61; 3,66]#	7,08 ± 1,75 [5,83; 8,33]	26,3
ПУ / PU	1,27 ± 0,2 [1,13; 1,42]#	2,73 ± 0,75 [2,11; 3,36]*	6,83 ± 1,79 [5,54; 8,11]	12,45 ± 2,46 [10,69; 14,2]*	39,9

Примечание: ** $p<0,05$ vs. ФШ; # $p<0,05$ vs. ПУ; ПУ – полиуретан; ФШ – фиброин шелка.*
Note: ** $p<0,05$ vs. SF; # $p<0,05$ vs. PU; PU – polyurethane; SF – silk fibroin.*

Оценка гидрофильности поверхности материала

Измерение контактного угла смачивания показало, что внутренняя поверхность матрикса из чистого ФШ проявляла наиболее гидрофильные свойства, в то время как поверхность матрикса из чистого синтетического ПУ обладала наиболее гидрофобными свойствами (рис. 3). Таким образом, комбинация компонентов в составе композитных матриксов ожидаемо приводила к снижению гидрофильности по мере уменьшения содержания ФШ и повышению гидрофобности по мере увеличения содержания в них ПУ.

Адсорбция альбумина и фибриногена на поверхности матриксов

Исследование адсорбции альбумина на поверхности полимерных матриксов показало отсутствие межгрупповых различий независимо от состава материала. Адсорбция фибриногена на поверхности матриксов различалась: чистый ФШ адсорбировал наибольшее количество фибриногена, в то время как у композитных материалов и чистого ПУ данный параметр был значительно ниже. Наряду с этим фибриноген в большей степени адсорбировался поверхностью композитных матриксов с преобладающим содержанием ФШ (ФШ + ПУ (3:1), ФШ + ПУ (2:1), ФШ + ПУ (1:1)) по сравнению с чистым ПУ матриксом (табл. 3).

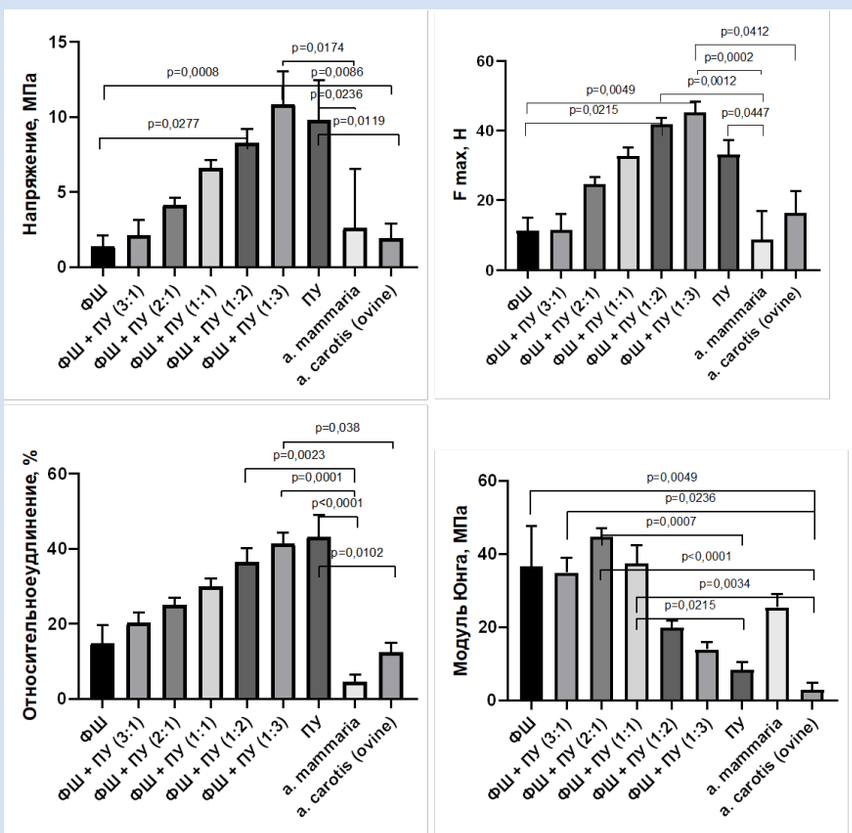


Рисунок 2. Физико-механические характеристики (напряжение, МПа; Fmax, Н; относительное удлинение, %; модуль Юнга, МПа) полимерных матриксов различного состава в сравнении с нативными сосудами (*a. mammaria* человека и *a. carotis* овцы)
Примечание: *ПУ – полиуретан; ФШ – фиброин шелка.*
Figure 2. Physical and mechanical characteristics (stress, MPa; Fmax, N; relative elongation, %; Young's modulus, MPa) of polymer matrices of different compositions in comparison with native vessels (human *a. mammaria* and ovine *a. carotis*)
Note: *PU – polyurethane; SF – silk fibroin.*

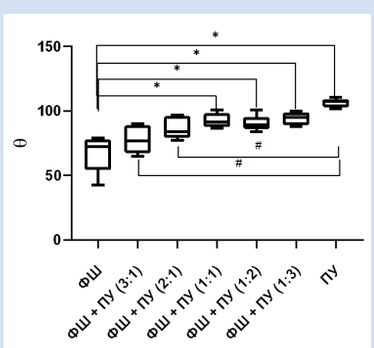


Рисунок 3. Контактный угол смачивания (θ) на поверхности матриксов из ФШ и ПУ
Примечание: ** p < 0,05 vs. ФШ; # p < 0,05 vs. ПУ; ПУ – полиуретан; ФШ – фиброин шелка.*
Figure 3. Contact angle of wetting (θ) on the surfaces of matrices made of SF and PU
Note: ** p < 0,05 vs. SF; # p < 0,05 vs. PU; PU – polyurethane; SF – silk fibroin.*

Таблица 3. Адсорбция белка на поверхности матриксов
Table 3. Protein adsorption on the surface of matrices

Тип матрикса / Type of matrix	Альбумин, мг/мл / Albumin, mg/mL	Фибриноген, мг/мл / Fibrinogen, mg/mL
ФШ / SF	198,2 (122,2; 274,2)	462,8 (441,6; 503,6)#
ФШ + ПУ (3:1) / SF + PU (3:1)	254,8 (137,6; 255,2)	104,7 (107; 89,7)*#
ФШ + ПУ (2:1) / SF + PU (2:1)	165,8 (148,1; 196,8)	98,94 (104,6; 96,1)*#
ФШ + ПУ (1:1) / SF + PU (1:1)	179,6 (177,8; 186,9)	101,8 (66,5; 109,2)*#
ФШ + ПУ (1:2) / SF + PU (1:2)	161,0 (159,6; 161,1)	53,9 (39,1; 63,7)*
ФШ + ПУ (1:3) / SF + PU (1:3)	125,9 (86,1; 134,0)	49,2 (42,4; 61,7)*
ПУ / PU	172,4 (98,4; 299,1)	54,8 (45,2; 61,4)*

Примечание: ** p < 0,05 vs. ФШ; # p < 0,05 vs. ПУ; ПУ – полиуретан; ФШ – фиброин шелка.*
Note: ** p < 0,05 vs. SF; # p < 0,05 vs. PU; PU – polyurethane; SF – silk fibroin.*

Таким образом, адсорбция альбумина не зависела от состава композитных матриксов, в то время как фибриноген адсорбировался в большей степени на матриксах, в составе которых преобладал ФШ.

Обсуждение

Создание имплантируемых медицинских изделий на основе биосовместимых материалов является перспективным направлением в современной трансплантологии и регенеративной медицине [7]. ФШ представляет собой биосовместимый полимер природного происхождения и вызывает большой интерес у исследователей для биомедицинских разработок [5].

Ранее нами были подробно исследованы свойства матриксов, изготовленных методом электроспиннинга на основе регенерированного ФШ [8–11]. Так, продемонстрировано, что ФШ-матриксы, несмотря на оптимальную гемо- и биосовместимость, а также физико-механические свойства, приближенные к свойствам нативных артерий [8], при имплантации в сонную артерию овцы в качестве сосудистых заплат через 6 мес. подвергаются ремоделированию с формированием гиперплазии неоинтимы [9, 10]. В качестве одной из стратегий преодоления данного явления было выбрано уменьшение жесткости ФШ-заплаты за счет добавления в состав матрикса более эластичного компонента – синтетического ПУ. Действительно, ПУ является высокоэластичным синтетическим полимером, который обладает оптимальной био- и гемосовместимостью, биологически стабилен и медленно деградируемый, однако подвергается незначительному биологическому ремоделированию при имплантации в сосудистое русло [12, 13].

В настоящем исследовании выбрана стратегия комбинирования ФШ и ПУ в составе композитного сополимера в различных соотношениях (3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3) с последующей оценкой ультраструктурных и физико-механических свойств матриксов. СЭМ образцов показала наличие пористо-волокнистой структуры материала независимо от компонентного состава. Тем не менее структурные различия между матриксами все-таки наблюдались и, вероятнее всего, были обусловлены именно различным соотношением ФШ и ПУ, поскольку электроспиннинг матриксов проводили при одинаковых параметрах для всех соотношений полимеров. Нарастание «спаянности волокон», которое наблюдали по мере увеличения содержания ПУ в составе композитов, а также единичные растрескивания полимерных волокон, вероятнее всего, обусловлены именно присутствием синтетического компонента, что могло иметь решающее значение при использовании метода паровой сшивки матриксов. Наряду с этим происходило и снижение пористости образцов по мере нарастания содержания ПУ в составе сополимерных образцов (см. табл. 1). При этом все перечисленные признаки отсутствовали у матрикса из чистого ПУ, который не подвергали методу паровой сшивки волокон полимера, а также у матрикса из чистого ФШ, который сшивали паром (см. рис. 1). Действительно, полученные результаты согласуются с данными об ультраструктурных изменениях полиуретановых матриксов, полученных методом электроспиннинга, которые, например, стерилизовали обработкой этиленоксидом [14]. Наряду с этим ФШ демонстрирует большую термостабильность, в том числе по отношению к высоким температурам [15, 16]. Таким образом, оптимизация метода сшивки волокон в составе сополимера, а также подбор соотношения природного и синтетического компонентов являются критическими для сохранности ультраструктуры материала. В итоге оптимальную ультраструктуру сохраняли матриксы, в которых содержание ФШ преобладало над ПУ (ФШ + ПУ (3:1) и ФШ + ПУ (2:1)), что делало их более устойчивыми к паровой сшивке волокон.

Физико-механические характеристики сополимерных матриксов также зависели от компонентного состава материала: наиболее приближенными к нативным артериям свойствами обладали матриксы ФШ + ПУ (3:1) и ФШ + ПУ (2:1), что сопровождалось увеличением их прочности и эластичности (см. рис. 2). Незначительное увеличение гидрофобности поверхности отмеченных матриксов (ФШ + ПУ (3:1) и ФШ + ПУ (2:1)), а также их наименьшее сродство к фибриногену (что может свидетельствовать об их оптимальной гемосовместимости) делает их привлекательными материалами для сосудистой реконструкции (см. рис. 3, табл. 3).

Заключение

Добавление ПУ в состав ФШ-композита не нарушало пористо-волокнистую структуру матриксов, повышало его прочность и эластичность, приближало по свойствам к нативной артерии человека, а также уменьшало адсорбцию фибриногена. Анализ полученных данных показал, что наиболее привлекательными для использования в сердечно-сосудистой хирургии, в том числе в качестве сосудистых заплат, являются матриксы ФШ + ПУ (3:1) и ФШ + ПУ (2:1). Однако окончательный вывод о перспективах применения композитных матриксов для сосудистой реконструкции возможно сделать только после расширенных исследований биосовместимости материала *in vitro* и *in vivo*.

Конфликт интересов

Е.С. Прокудина заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.С. Коломеец заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Глушкова

заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Кошелев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Кочергин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2025-0001 «Разработка тканеинженерных изделий медицинского назначения для сердечно-сосудистой хирургии с использованием методов внутрисосудистой визуализации, машинного обучения и искусственного интеллекта» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Информация об авторах

Прокудина Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1991-6516

Коломеец Марина Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0003-9323-8893

Глушкова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

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

Кочергин Никита Александрович, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1534-264X

Author Information Form

Prokudina Ekaterina S., MD, PhD, Researcher at the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Visualization, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1991-6516

Glushkova Tatyana V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Novel Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

Koshelev Vladislav A., Junior Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Kolomeets Marina S., Junior Researcher at the Laboratory for Cell Technology, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-9323-8893

Kochergin Nikita A., MD, PhD, Head of Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Visualization, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1534-264X

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhu Y., Guo S., Ravichandran D., Ramanathan A., Sobczak M.T., Sacco A.F., Patil D., Thummalapalli S.V. et al. 3D-Printed Polymeric Biomaterials for Health Applications. Adv Healthc Mater. 2025; 14(1): e2402571. doi: 10.1002/adhm.202402571.

2. Lai J., Liu Y., Lu G., Yung P., Wang X., Tuan R.S., Li Z.A. 4D bioprinting of programmed dynamic tissues. Bioact Mater. 2024; 37: 348-377. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.03.033.

3. Xu L., Wu C., Lay Yap P., Losic D., Zhu J., Yang Y., Qiao S., Ma L., Zhang Y., Wang H. Recent advances of silk fibroin materials: From molecular modification and matrix enhancement to possible encapsulation-related functional food applications. Food Chem. 2024; 438: 137964. doi: 10.1016/j.foodchem.2023.137964.

4. Walsh T., Hadisi Z., Dabiri S.M.H., Hasanpour S., Samimi S., Azimzadeh M., Akbari M. Facile roll-to-roll production of nanoporous fiber coatings for advanced wound care sutures. Nanoscale. 2024; 16(33): 15615-15628. doi: 10.1039/d4nr01432d.

5. Sahoo J.K., Hasturk O., Falcucci T., Kaplan D.L. Silk chemistry and biomedical material designs. Nat Rev Chem. 2023; 7(5): 302-318. doi: 10.1038/s41570-023-00486-x.

6. Shimada K., Honda T., Kato K., Hori R., Ujike N., Uemura A., Murakami T., Kitpipatkun P., Nakazawa Y., Tanaka R. Silk fibroin-based vascular repairing sheet with angiogenic-promoting activity of SVVYGLR peptide regenerated the damaged vascular in rats. J Biomater Appl. 2022; 37(1): 3-11. doi: 10.1177/0885328220928660.

7. Sultana N., Cole A., Strachan F. Biocomposite Scaffolds for Tissue Engineering: Materials, Fabrication Techniques and Future Directions. Materials (Basel). 2024; 17(22): 5577. doi: 10.3390/ma17225577.

8. Прокудина Е. С., Сенокосова Е. А., Антонова Л. В., Кривкина Е.О., Великанова Е.А., Акентьева Т.Н., Глушкова Т.В., Матвеева В.Г., Кочергин Н.А. Новый тканеинженерный сосудистый матрикс на основе регенерированного фиброина шелка: исследование in vitro. Современные технологии в медицине. 2023; 15(4): 41-49. doi: 10.17691/stm2023.15.4.04.

9. Колесников А.Ю., Прокудина Е.С., Сенокосова Е.А., Арнт А.А., Антонова Л.В., Миронов А.В., Кривкина Е.О., Кочергин Н.А. Результаты долгосрочной проходимости и прижизненной визуализации сосудистых заплат из фиброина шелка. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023; 11(3(41)): 68-75. doi: 10.33029/2308-1198-2023-11-3-68-75.

10. Прокудина Е.С., Сенокосова Е.А., Антонова Л.В., Мухамадияров Р.А., Кошелев В.А., Кривкина Е.О., Великанова Е.А., Кочергин Н.А. Морфологические особенности ремоделирования биологических и тканеинженерных сосудистых заплат: результаты испытаний на модели овцы. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023; 38(4): 250-259. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-250-259.

11. Прокудина Е.С., Антонова Л.В., Сенокосова Е.А., Кривкина Е.О., Синицкая А.В., Коломеец М.С., Кочергин Н.А. Исследование особенностей деградации, биосовместимости и кальцификации биоматериалов для сосудистой хирургии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024; 13(S4): 138-149. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-138-149.

12. Сенокосова Е.А., Прокудина Е.С., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Глушкова Т.В., Кошелев В.А., Акентьева Т.Н., Антонова Л.В., Барбараш Л.С. Тканеинженерный матрикс на основе полиуретана: исследование in vitro. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023; 12(S4): 120-130. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-120-130.

13. Антонова Л. В., Великанова Е. А., Сенокосова Е. А., Мухамадияров Р.А., Кривкина Е.О., Кошелев В.А., Миронов А.В., Шабаев А.Р., Сардин Е.С., Прокудина Е.С., Ханова М.Ю., Барбараш Л.С. Особенности ремоделирования матриксов из полиуретана в экспериментах на модели овцы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023; 12(S4): 110-119. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-110-119.

14. Chernonosova V.S., Kuzmin I.E., Shundrina I.K., Korobeynikov M.V., Golyshev V.M., Chelobanov B.P., Laktionov P.P. Effect of Sterilization Methods on Electrospun Scaffolds Produced from Blend of Polyurethane with Gelatin. J Funct Biomater. 2023; 14(2):70. doi: 10.3390/jfb14020070.

15. Li X., Li N., Fan Q., Yan K., Zhang Q., Wang D., You R. Silk fibroin scaffolds with stable silk I crystal and tunable properties. Int J Biol Macromol. 2023; 248: 125910. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.125910.

16. Guo J., Lu S., Zhou Y., Yang Y., Yao X., Wu G. Heat-Insulated Regenerated Fibers with UV Resistance: Silk Fibroin/Al2O3 Nanoparticles. Molecules. 2024; 29(9): 2023. doi: 10.3390/molecules29092023.

REFERENCES

1. Zhu Y., Guo S., Ravichandran D., Ramanathan A., Sobczak M.T., Sacco A.F., Patil D., Thummalapalli S.V. et al. 3D-Printed Polymeric Biomaterials for Health Applications. Adv Healthc Mater. 2025; 14(1): e2402571. doi: 10.1002/adhm.202402571.

2. Lai J., Liu Y., Lu G., Yung P., Wang X., Tuan R.S., Li Z.A. 4D bioprinting of programmed dynamic tissues. Bioact Mater. 2024; 37: 348-377. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.03.033.

3. Xu L., Wu C., Lay Yap P., Losic D., Zhu J., Yang Y., Qiao S., Ma L., Zhang Y., Wang H. Recent advances of silk fibroin materials: From molecular modification and matrix enhancement to possible encapsulation-related functional food applications. Food Chem. 2024; 438: 137964. doi: 10.1016/j.foodchem.2023.137964.

4. Walsh T., Hadisi Z., Dabiri S.M.H., Hasanpour S., Samimi S., Azimzadeh M., Akbari M. Facile roll-to-roll production of nanoporous fiber coatings for advanced wound care sutures. Nanoscale. 2024; 16(33): 15615-15628. doi: 10.1039/d4nr01432d.

5. Sahoo J.K., Hasturk O., Falcucci T., Kaplan D.L. Silk chemistry and biomedical material designs. Nat Rev Chem. 2023; 7(5): 302-318. doi: 10.1038/s41570-023-00486-x.

6. Shimada K., Honda T., Kato K., Hori R., Ujike N., Uemura A., Murakami T., Kitpipatkun P., Nakazawa Y., Tanaka

R. Silk fibroin-based vascular repairing sheet with angiogenic-promoting activity of SVVYGLR peptide regenerated the damaged vascular in rats. J Biomater Appl. 2022; 37(1): 3-11. doi: 10.1177/0885328220928660.

7. Sultana N., Cole A., Strachan F. Biocomposite Scaffolds for Tissue Engineering: Materials, Fabrication Techniques and Future Directions. Materials (Basel). 2024; 17(22): 5577. doi: 10.3390/ma17225577.

8. Prokudina E.S., Senokosova E.A., Antonova L.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Akentieva T.N., Glushkova T.V., Matveeva V.G., Kochergin N.A. New Tissue-Engineered Vascular Matrix Based on Regenerated Silk Fibroin: in vitro Study. Sovrem Tekhnologii Med. 2023; 15(4): 41-48. doi: 10.17691/stm2023.15.4.04. (In Russian)

9. Kolesnikov A.Yu., Prokudina E.S., Senokosova E.A., Arnt A.A., Antonova L.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Kochergin N.A. Results of long-term patency and lifetime visualization of vascular patches from silk fibroin. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11(3): 68–75. doi: 10.33029/2308-1198-2023 11-3-68-75 (in Russian)

10. Prokudina E.S., Senokosova E.A., Antonova L.V., Mukhamadiyarov R.A., Koshelev V.A., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Kochergin N.A. Morphological features of biological and tissue-engineered vascular patches remodeling: results of tests on a sheep model. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2023; 38(4): 250–259. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-250-259. (In Russian)

11. Prokudina E.S., Antonova L.V., Senokosova E.A., Krivkina E.O., Sinitskaya A.V., Kolomeets M.S., Kochergin N.A. Study of degradation, biocompatibility and calcification characteristics of biomaterials for vascular surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024; 13(4S): 138-149. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-138-149. (In Russian)

12. Senokosova E.A., Prokudina E.S., Matveeva V.G., Velikanova E.A., Glushkova T.V., Koshelev V.A., Akentyeva T.N., Antonova L.V., Barbarash L.S. Tissue engineering matrix based on polyurethane: in vitro research. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023; 12(4S): 120-130. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-120-130. (In Russian)

13. Antonova L.V., Velikanova E.A., Senokosova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Krivkina E.O., Koshelev V.A., Mironov A.V., Shabaev A.R., Sardin E.S., Prokudina E.S., Khanova M.Y., Barbarash L.S. Features of polyurethane matrix remodeling in sheep model experiments. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023; 12(4S): 110-119. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-110-119. (In Russian)

14. Chernonosova V.S., Kuzmin I.E., Shundrina I.K., Korobeynikov M.V., Golyshev V.M., Chelobanov B.P., Laktionov P.P. Effect of Sterilization Methods on Electrospun Scaffolds Produced from Blend of Polyurethane with Gelatin. J Funct Biomater. 2023; 14(2):70. doi: 10.3390/jfb14020070.

15. Li X., Li N., Fan Q., Yan K., Zhang Q., Wang D., You R. Silk fibroin scaffolds with stable silk I crystal and tunable properties. Int J Biol Macromol. 2023; 248: 125910. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.125910.

16. Guo J., Lu S., Zhou Y., Yang Y., Yao X., Wu G. Heat-Insulated Regenerated Fibers with UV Resistance: Silk Fibroin/Al2O3 Nanoparticles. Molecules. 2024; 29(9): 2023. doi: 10.3390/molecules29092023.

Для цитирования: *Прокудина Е.С., Коломеец М.С., Глушкова Т.В., Кошелев В.А., Кочергин Н.А. Исследование структурных и физико-механических особенностей композитных матриксов на основе фиброина шелка и полиуретана. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 71-80. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-71-80*

To cite: *Prokudina E.S., Kolomeets M.S., Glushkova T.V., Koshelev V.A., Kochergin N.A. Study of structural, physical and mechanical features of composite matrices based on silk fibroin and polyurethane. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 71-80. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-71-80*

УДК 616.12-005.4082.4(470+571)
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-81-95

ДИНАМИКА И СТРУКТУРА ЧИСЛА СЛУЧАЕВ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПАЦЕНТОВ ПО ПОВОДУ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2014–2023 ГГ.

Р.Н. Шепель[1], И.В. Самородская[1, 2], Е.П. Какорина[2], О.М. Драпкина[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петроверигский пер., 10, стр.3, Москва, Российская Федерация, 101990; [2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Ишемическая болезнь сердца является одной из ведущих причин госпитализации пациентов. Оценка динамики и структуры числа случаев госпитализации за десятилетний период позволит определить факторы, оказывающие влияние на уровень госпитализации пациентов с различными формами ишемической болезни сердца, и степень влияния каждого из факторов в условиях практического здравоохранения.

Цель	Оценить динамику и структуру числа случаев госпитализации пациентов по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) в Российской Федерации в 2014–2023 гг.
Материалы и методы	Проведен анализ данных Росстата о структуре общего числа случаев (плановых/экстренных) госпитализаций по поводу ИБС среди взрослых (18 лет и старше), содержащихся в таблице 2000 федеральной формы статистического наблюдения №14, за 2014–2023 гг.
Результаты	Число случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС за период 2014–2023 гг. сократилось на 20% (с 1 310 до 1 054 на 100 тыс. взрослого населения). Доля случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС в структуре общей госпитализации снизилась с 7,7 до 6,7%. Число случаев госпитализации пациентов по поводу хронических форм ИБС (I25) снизилось на 0,7%, по поводу инфаркта миокарда (I21–22) – на 9%, по поводу стенокардии (I20) – на 32%. Число случаев госпитализации пациентов по поводу постинфарктного кардиосклероза (I25.8) увеличилось на 31%. Доля случаев госпитализации пациентов по поводу хронических форм ИБС в структуре случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС возросла с 35,1% в 2014 г. до 43,3% в 2023 г., по поводу ИМ увеличилась с 12,7 до 14,4%, по поводу стенокардии – сократилась с 50 г. до 42,2% соответственно. Изменение структуры госпитализации пациентов по поводу ИБС статистически значимое ($p < 0,0001$). Значительная волатильность числа случаев госпитализации по поводу различных форм ИБС зарегистрирована в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19).
Заключение	Установлено устойчивое снижение числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС и изменение структуры госпитализации пациентов по поводу ИБС с сохраняющимся преобладанием случаев госпитализации по поводу хронических форм ИБС. Выявленные тенденции могут быть связаны как с подходами к организации лечебно-диагностической помощи, так и особенностями учета причин госпитализации по кодам МКБ-10. Ввиду большого числа факторов, оказывающих влияние на госпитализацию пациентов с различными формами ИБС, целесообразно определить степень влияния каждого из них в условиях практического здравоохранения Российской Федерации.

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца • Инфаркт миокарда • Хроническая ишемическая болезнь сердца • Госпитализация

Поступила в редакцию: *11.04.2025;* ***поступила после доработки:*** *09.05.2025;* ***принята к печати:*** *11.06.2025*

Для корреспонденции: *Руслан Николаевич Шепель, r.n.shepel@mail.ru; адрес: Петроверигский пер., 10, стр.3, Москва, Российская Федерация, 101990*

Corresponding author: *Ruslan N. Shepel, r.n.shepel@mail.ru; address: 10, bld. 3, Petroverigsky per., Moscow, Russian Federation, 101990*

DYNAMICS AND STRUCTURE OF THE NUMBER OF PATIENTS HOSPITALIZED FOR CORONARY ARTERY DISEASE IN THE RUSSIAN FEDERATION IN 2014–2023

R.N. Shepel[1], I.V. Samorodskaya[1, 2], E.P. Kakorina[2], O.M. Drapkina[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 10, bld. 3, Petroverigsky per., Moscow, Russian Federation, 101990; [2] Moscow Regional Research and Clinical Institute, 61/2, Shepkina St., Moscow, Russian Federation, 129110

Highlights

• Coronary artery disease is one of the leading causes of hospitalization of patients. An assessment of the dynamics and structure of the number of hospitalizations over a ten-year period will allow us to determine the factors influencing the level of hospitalization of patients with various forms of coronary artery disease, and the degree of influence of each of the factors in practical healthcare.

Aim	To evaluate the dynamics and structure of the number of patients hospitalized for coronary artery disease in the Russian Federation in 2014–2023.
Methods	The analysis of Rosstat data on the structure of the number of hospitalizations (planned andemergency) for coronary heart disease among adults (18 years and older), contained in Table 2000 FFSN No. 14, was carried out and an assessment of their dynamics for 2014–2023 was performed. The statistical analysis was performed using the packages SPSS 26.0 (IBM Company) and Excel (Microsoft for Microsoft Windows).
Results	The number of hospitalizations of patients with coronary artery disease for the period 2014–2023 decreased by 20% (from 1,310 per 100,000 adult population to 1,054 per 100,000 adult population). The proportion of patients hospitalized for coronary artery disease in the structure of general hospitalization decreased from 7.7% to 6.7%. The number of hospitalizations of patients for chronic forms of coronary artery disease (I25) decreased by 0.7%, for myocardial infarction (I21–22) – by 9%; for angina pectoris (I20) – by 32%. The number of cases of hospitalization of patients for postinfarction cardiosclerosis (I25.8) increased by 31%. The share of hospitalizations of patients for chronic forms of coronary artery disease in the structure of cases of hospitalization of patients for coronary artery disease increased from 35.1% in 2014 to 43.3% in 2023; for MI – increased from 12.7% in 2014 to 14.4% in 2023; for angina – decreased from 50% in 2014. up to 42.2% in 2023, the change in the structure of hospitalization of patients for coronary artery disease is statistically significant ($p<0.0001$). Significant volatility in the number of hospitalizations for various forms of coronary artery disease was registered during the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19.
Conclusion	There has been a steady decrease in the number of hospitalizations of patients for coronary artery disease and a change in the structure of hospitalization of patients for coronary artery disease with a continuing predominance of hospitalizations for chronic forms of coronary artery disease. The identified trends may be related both to approaches to the organization of medical and diagnostic care, and to the specifics of accounting for the causes of hospitalization according to the ICD-10 codes. Due to the large number of factors influencing the hospitalization of patients with various forms of coronary artery disease, it is advisable to determine the degree of influence of each of them in the conditions of practical healthcare in the Russian Federation.

Keywords	Coronary artery disease • Myocardial infarction • Chronic coronary artery disease • Hospitalization

Received: *11.04.2025;* ***received in revised form:*** *09.05.2025;* ***accepted:*** *11.06.2025*

Список сокращений

ДН	–	диспансерное наблюдение	ПИКС	–	постинфарктный кардиосклероз
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца	ПМСП	–	первичная медико-санитарная помощь
ИМ	–	инфаркт миокарда	СН	–	сердечная недостаточность
МО	–	медицинские организации	ХИБС	–	хронические формы ишемической болезни сердца
НС	–	нестабильная стенокардия			

Введение

Анализ числа случаев госпитализации широко используется учеными и организаторами здравоохранения для оценки доступности, качества и эффективности первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) [1]. Оценка экономического бремени, связанного с госпитализациями, дает ценную информацию для планирования медицинских услуг и распределения ресурсов в системе здравоохранения. Особенно это актуально для заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые занимают первое место в структуре смертности населения Российской Федерации, оказывая не только медико-социальное, но и экономические влияние. Годовой экономический ущерб, обусловленный сердечно-сосудистыми заболеваниями, в нашей стране составляет величину, эквивалентную 3,2% внутреннего валового продукта [2]. При этом лидирующие позиции в структуре ущерба по заболеваниям занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 1,3% внутреннего валового продукта.

В зарубежной и отечественной научной литературе представлено достаточное количество публикаций, включающих оценку общего числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС [3–8]. Однако работ, содержащих системную оценку динамики и комплексный анализ структуры случаев госпитализации по поводу каждой из форм, входящей в нозологическую группу ИБС, нам найти не удалось.

Цель исследования – оценить динамику и структуру числа случаев госпитализации (плановой и экстренной) пациентов по поводу ИБС в Российской Федерации в 2014–2023 гг.

Материал и методы

На основании данных, полученных по запросу ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России из Росстата за 2014–2023 гг. о составе пациентов в стационаре, сроках и исходах лечения среди взрослых (18 лет и старше), содержащихся в таблице 2000 федеральной формы статистического наблюдения № 14, выполнен анализ общего числа случаев выписанных пациентов независимо от способа доставки пациента в стационар (планово/экстренно). В данном исследовании для описания суммарного числа случаев выписанных пациентов использован термин «госпитализация» по следующим видам ИБС: ИБС – I20–I25; стенокардия – I20.1–9; нестабильная стенокардия (НС) – I20.0; острый инфаркт миокарда (ИМ) – I21 и повторный ИМ – I22; другие формы острых ИБС – I24; хронические формы ИБС (ХИБС) – I25, в том числе постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) – I25.8.

Для описания результатов исследования использованы показатели, характеризующие динамику (абсолютный прирост/убыль числа случаев госпитализации; темп роста/убыли числа случаев госпитализации, в %; темп прироста/убыли числа случаев госпитализации, в %; абсолютное значение прироста/убыли числа случаев госпитализации; показатель наглядности к 2014 г., в %). Стандартизация относительного показателя числа случаев госпитализации не проводилась, поскольку федеральная форма статистического наблюдения № 14 не содержит персонифицированные обезличенные данные о возрасте и поле пациентов. Оценка изменений в структуре числа случаев госпитализации проведена с помощью критерия хи-квадрат. При сравнении показателей значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для проведения статистического анализа использовали пакеты SPSS 26.0 (IBM Corp., США) и Excel (Microsoft, США).

Результаты

Абсолютное число случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС медленно снижалось с 2014 г. по 2019 г. (табл. 1) с небольшими колебаниями в процентном отношении от общего числа случаев го-

Таблица 1. Динамика изменений числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС в Российской Федерации в 2014–2023 гг.
Table 1. Dynamics of changes in the number of patients hospitalized for coronary artery disease in the Russian Federation in 2014–2023

Год / Year	Общее число случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС, число случаев / Total number of hospitalizations for CAD, number of cases	Абсолютный прирост/снижение, число случаев / Absolute increase/decrease, number of cases	Темп роста/убыли / Growth/decline rate, %	Темп прироста/убыли / Rate of increase/decrease, %	Показатель наглядности / Index of change, %
2014	1 914 933				100
2015	1 892 985	–21 948,0	98,9	–1,1	98,9
2016	1 854 080	–38 905,0	97,9	–2,1	96,8
2017	1 850 229	–3 851,0	99,8	–0,2	96,6
2018	1 807 509	–42 720,0	97,7	–2,3	94,4
2019	1 736 614	–70 895,0	96,1	–3,9	90,7
2020	1 252 712	–483 902,0	72,1	–27,9	65,4
2021	1 230 546	–22 166,0	98,2	–1,8	64,3
2022	1 436 536	205 990,0	116,7	16,7	75,0
2023	1 542 276	105 740,0	107,4	7,4	80,5

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

спитализации (рис. 1). В 2020 г. на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) произошло резкое сокращение числа случаев госпитализаций пациентов по поводу ИБС: на 27,9% по сравнению с 2019 г. и на 34,6% по сравнению с 2014 г. В 2021 г. существенной динамики по сравнению с 2020 г. не отмечено, затем число случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС стало увеличиваться – в 2023 г. общее число случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС составило 80,5% от значения аналогичного показателя в 2014 г.

Структура случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС представлена на рис. 2. Отмечено статистически значимое изменение структуры случаев госпитализации пациентов по поводу различных форм ИБС в 2014–2023 гг. Так, доля случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС (группа I25) возросла с 35,1% в 2014 г. до 43,3% (за счет ПИКС (I25.8) с 7,8% до 12,7%; $p < 0,0001$) в 2023 г., оставаясь почти неизменной с 2019 г. по 2023 г. Однако абсолютное число случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС (табл. 2) в 2023 г. по сравнению с 2014 г. снизилось на 0,7%; максимальное снижение числа случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС зарегистрировано в 2020 г. (по сравнению с 2019 г. на 26,5%). Доля других форм острой ИБС (коды группы I24) и повторного ИМ (коды группы I22) в общей структуре случаев госпитализации минимальная, суммарно составляла 4,6% в 2014 г. и снизилась до 1,6% в 2023 г. ($p < 0,0001$). Доля случаев госпитализации пациентов по поводу острого ИМ (коды группы I21) увеличилась с 10,2% в 2014 г. до 12,8% ($p < 0,0001$) в 2023 г. с кратковременным увеличением до 14% в 2020 и 2021 гг.

Общее число случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС с 2014 по 2017 г. включительно увеличивалось, после чего значение показателя снижалось, достигнув минимального значения в

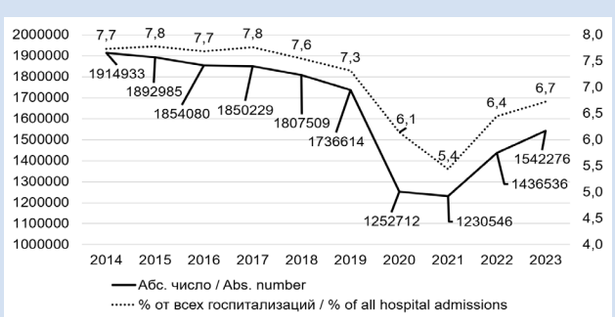


Рисунок 1. Динамика числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС и их доли от общего числа случаев госпитализации в Российской Федерации в 2014–2023 гг.
Figure 1. Dynamics of the number of hospitalizations of patients for coronary artery disease and their share of the total number of hospitalizations in the Russian Federation in 2014–2023

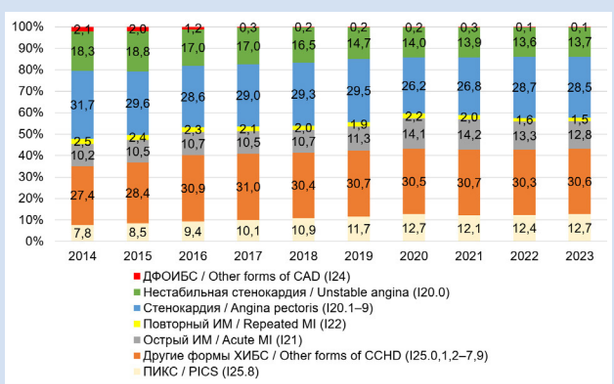


Рисунок 2. Структура случаев госпитализаций пациентов по поводу ИБС в Российской Федерации в 2014–2023 гг., %
Примечание: *ДФОИБС – другие формы острой ишемической болезни сердца; ИМ – инфаркт миокарда; НС – нестабильная стенокардия; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХИБС – хронические формы ишемической болезни сердца.*
Figure 2. The structure of cases of hospitalization of patients for coronary artery disease in the Russian Federation in 2014–2023, %
Note: *CAD – coronary artery disease; CCHD – chronic coronary heart disease; MI – myocardial infarction; PICS – postinfarction cardiosclerosis; UA – unstable angina.*

Таблица 2. Динамика изменения числа случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС (I25) в Российской Федерации в 2014–2023 гг.
Table 2. Dynamics of changes in the number of hospitalizations of patients for coronary artery disease (I25) in the Russian Federation in 2014–2023

Год / Year	Общее число случаев госпитализации по поводу ХИБС, число случаев / Total number of hospitalizations for CCHD, number of cases	Абсолютный прирост/снижение, число случаев / Absolute increase/decrease, number of cases	Темп роста/убыли / Growth/decline rate, %	Темп прироста/убыли / Rate of increase/decrease, %	Показатель наглядности / Index of change, %
2014	672 956				100
2015	696 658	23 702,0	103,5	3,5	103,5
2016	745 189	48 531,0	107,0	7,0	110,7
2017	758 678	13 489,0	101,8	1,8	112,7
2018	746 274	–12 404,0	98,4	–1,6	110,9
2019	736 347	–9 927,0	98,7	–1,3	109,4
2020	541 117	–195 230,0	73,5	–26,5	80,4
2021	526 410	–14 707,0	97,3	–2,7	78,2
2022	612 812	86 402,0	116,4	16,4	91,1
2023	668 082	55 270,0	109,0	9,0	99,3

Примечание: *ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца.*
Note: *CCHD – chronic coronary heart disease.*

2021 г. В 2023 г. число случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС составило 99,3% от общего числа случаев госпитализации в 2014 г. (табл. 2). В отличие от числа случаев госпитализации пациентов всей группы ХИБС (I25) число случаев госпитализации пациентов по поводу ПИКС (I25.8) значительно увеличилось, достигнув в 2023 г. уровня в 131% по сравнению с 2014 г. (табл. 3). Кратковременная волатильность отмечена в период пандемии COVID-19. Доля случаев госпитализации пациентов по поводу ПИКС (I25.8) от общего числа случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС (I25) в 2014 г. составляла 22,3%, а в 2023 г. – 29%.

Доля случаев госпитализации пациентов по поводу острого и повторного ИМ (I21–I22) (рис. 2) увеличилась с 12,7% в 2014 г. до 14,3% в 2023 г., однако общее число случаев госпитализации пациентов по поводу ИМ последовательно снижалось по сравнению с 2014 г. (табл. 4–6). Максимум снижения отмечен в 2020/2019 гг. на 10,4%, в 2021–2023 гг. число случаев госпитализации увеличивалось, но не достигло значения 2014 г. Число случаев госпитализации пациентов по поводу повторного ИМ (I22) ежегодно снижалось, составив в 2023 г. по сравнению с 2014 г. около 50%. Доля повторных ИМ в общем числе ИМ в 2014 г. составляла 19,6%, а в 2023 г. – 10,6% ($p < 0,0001$).

Как видно из табл. 7–10, максимальное снижение числа случаев госпитализации в группе ХИБС произошло по поводу стенокардии (I20.1–9): максимальное снижение зарегистрировано в период начала пандемии COVID-19 (в связи ограничением плановой помощи в стационарах), затем число случаев госпитализации увеличивалось, но не достиг-

Таблица 3. Динамика изменения числа случаев госпитализации пациентов по поводу ПИКС (I25.8) в Российской Федерации в 2014–2023 гг.
Table 3. Dynamics of changes in the number of cases of hospitalization of patients for post-infarction cardiosclerosis (I25.8) in the Russian Federation in 2014–2023

Год / Year	Общее число случаев госпитализации по поводу ПИКС, число случаев / Total number of hospitalizations for post-infarction cardiosclerosis, number of cases	Абсолютный прирост/снижение, число случаев / Absolute increase/decrease, number of cases	Темп роста/убыли / Growth/decline rate, %	Темп прироста/убыли / Rate of increase/decrease, %	Показатель наглядности / Index of change, %
2014	149 231				100
2015	160 369	11 138,0	107,5	7,5	107,5
2016	173 545	13 176,0	108,2	8,2	116,3
2017	186 023	12 478,0	107,2	7,2	124,7
2018	197 227	11 204,0	106,0	6,0	132,2
2019	202 708	5 481,0	102,8	2,8	135,8
2020	158 648	–44 060,0	78,3	–21,7	106,3
2021	149 004	–9 644,0	93,9	–6,1	99,8
2022	177 743	28 739,0	119,3	19,3	119,1
2023	195 544	17 801,0	110,0	10,0	131,0

Примечание: *ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.*
Note: *PICS – postinfarction cardiosclerosis.*

Таблица 4. Динамика изменения числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИМ (I21–I22) в Российской Федерации в 2014–2023 гг.
Table 4. Dynamics of changes in the number of cases of myocardial infarction hospitalization (I21–I22) in the Russian Federation in 2014–2023

Год / Year	Общее число случаев госпитализаций по поводу ИМ, число случаев / Total number of hospitalizations for MI, number of cases	Абсолютный прирост/снижение, число случаев / Absolute increase/decrease, number of cases	Темп роста/убыли / Growth/decline rate, %	Темп прироста/убыли / Rate of increase/decrease, %	Показатель наглядности / Index of change, %
2014	243 587				100
2015	242 878	–709	99,7	–0,3	99,7
2016	241 207	–1 671	99,3	–0,7	99
2017	232 766	–8 441	96,5	–3,5	95,6
2018	230 000	–2 766	98,8	–1,2	94,4
2019	229 082	–918	99,6	–0,4	94
2020	205 169	–23 913	89,6	–10,4	84,2
2021	199 682	–5 487	97,3	–2,7	82
2022	213 983	14 301	107,2	7,2	87,8
2023	221 605	7 622	103,6	3,6	91

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

Таблица 5. Динамика изменения числа случаев госпитализации пациентов по поводу острого ИМ (I21) в Российской Федерации в 2014–2023 гг.
Table 5. Dynamics of changes in the number of cases of hospitalization of patients for acute myocardial infarction (I21) in the Russian Federation in 2014–2023

Год / Year	Общее число случаев госпитализаций по поводу острого ИМ, число случаев/ Total number of hospitalizations for acute MI, number of cases	Абсолютный прирост/ снижение, число случаев / Absolute increase/decrease, number of cases	Темп роста/ убыли / Growth/decline rate, %	Темп прироста/ убыли / Rate of increase/ decrease, %	Показатель наглядности / Index of change, %
2014	195 724				100
2015	197 938	2 214,0	101,1	1,1	101,1
2016	197 811	–127,0	99,9	–0,1	101,1
2017	193 562	–4 249,0	97,9	–2,1	98,9
2018	193 766	204,0	100,1	0,1	99,0
2019	195 713	1 947,0	101,0	1,0	100,0
2020	177 037	–18 676,0	90,5	–9,5	90,5
2021	174 894	–2 143,0	98,8	–1,2	89,4
2022	190 508	15 614,0	108,9	8,9	97,3
2023	198 170	7 662,0	104,0	4,0	101,2

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

Таблица 6. Динамика изменения числа случаев госпитализации пациентов по поводу повторного ИМ (I22) в Российской Федерации в 2014–2023 гг.
Table 6. Dynamics of changes in the number of patients hospitalized for recurrent myocardial infarction (I22) in the Russian Federation in 2014–2023

Год / Year	Общее число случаев госпитализации по поводу повторного ИМ, число случаев / Total number of hospitalizations for recurrent MI, number of cases	Абсолютный прирост/ снижение, число случаев / Absolute increase/decrease, number of cases	Темп роста/ убыли / Growth/decline rate, %	Темп прироста/ убыли / Rate of increase/ decrease, %	Показатель наглядности / Index of change, %
2014	47 863				100
2015	44 940	–2 923,0	93,9	–6,1	93,9
2016	43 396	–1 544,0	96,6	–3,4	90,7
2017	39 204	–4 192,0	90,3	–9,7	81,9
2018	36 234	–2 970,0	92,4	–7,6	75,7
2019	33 369	–2 865,0	92,1	–7,9	69,7
2020	28 132	–5 237,0	84,3	–15,7	58,8
2021	24 788	–3 344,0	88,1	–11,9	51,8
2022	23 475	–1 313,0	94,7	–5,3	49,0
2023	23 435	–40,0	99,8	–0,2	49,0

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

Таблица 7. Динамика изменения числа случаев госпитализаций пациентов по поводу стенокардии (I20.0-9) в Российской Федерации в 2014–2023 гг.
Table 7. Dynamics of changes in the number of patients hospitalized for angina (I20.1–9) in the Russian Federation in 2014–2023

Год / Year	Общее число случаев госпитализации по поводу стенокардии, число случаев / Total number of hospitalizations for angina, number of cases	Абсолютный прирост/ снижение, число случаев / Absolute increase/decrease, number of cases	Темп роста/ убыли / Growth/decline rate, %	Темп прироста/ убыли / Rate of increase/ decrease, %	Показатель наглядности / Index of change, %
2014	956 316				100
2015	914 067	–42 249,0	95,6	–4,4	95,6
2016	844 038	–70 029,0	92,3	–7,7	88,3
2017	851 687	7 649,0	100,9	0,9	89,1
2018	828 125	–23 562,0	97,2	–2,8	86,6
2019	768 090	–60 035,0	92,8	–7,2	80,3
2020	503 337	–264 753,0	65,5	–34,5	52,6
2021	501 323	–2 014,0	99,6	–0,4	52,4
2022	607 594	106 271,0	121,2	21,2	63,5
2023	650 506	42 912,0	107,1	7,1	68,0

ло значений 2014 г. и в 2023 г. составило лишь 68%. В структуре госпитализаций по поводу ИБС доля числа случаев госпитализации пациентов по поводу форм стенокардии с кодами I20.1–9 (см. рис. 2) сократилась с 31,7 до 28,5% ($p < 0,0001$), по поводу НС – с 18,3 до 13,7% ($p < 0,0001$), по поводу других форм острой ИБС – с 2,1 до 0,1% ($p < 0,0001$).

Относительные значения числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС за анализируемый период сократились на 20% (с 1 310 до 1 054 на 100 тыс. взрослого населения). На рис. 3 представлена динамика числа случаев госпитализаций по поводу острых (ИМ (I21–I22), НС (I20.0), другие формы острой ИБС (I24)) и хронических (стенокардия (I20.1–9) и ХИБС (I25)) форм ИБС. Весь десятилетний период (табл. 2, 3, рис. 3) число случаев госпитализации пациентов по поводу хронических форм ИБС было выше, чем при острых формах заболевания (максимальная разница отмечена в 2019 г.

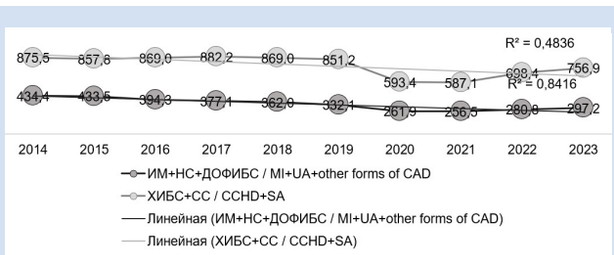


Рисунок 3. Уровень и линии трендов числа случаев госпитализации пациентов по поводу острых и хронических форм ИБС в Российской Федерации в 2014–2023 гг. (на 100 тыс. взрослого населения)
Примечание: *ДФОИБС – другие формы острой ишемической болезни сердца; ИМ – инфаркт миокарда; НС – нестабильная стенокардия; СС – стабильная стенокардия; ХИБС – хронические формы ишемической болезни сердца.*
Figure 3. The level and trend lines of the number of hospitalizations of patients for acute and chronic forms of coronary artery disease in the Russian Federation in 2014–2023 (per 100,000 adult population)
Note: *CAD – coronary artery disease; CCHD – chronic coronary heart disease; MI – myocardial infarction; SA – stable angina; UA – unstable angina.*

Таблица 8. Динамика изменения числа случаев госпитализаций пациентов по поводу НС (I20.0) в Российской Федерации в 2014–2023 гг.
Table 8. Dynamics of changes in the number of cases of unstable angina hospitalization (I20.0) in the Russian Federation in 2014–2023

Год / Year	Общее число случаев госпитализации по поводу стенокардии, число случаев / Total number of hospitalizations forunstable angina, number of cases	Абсолютный прирост/снижение, число случаев / Absolute increase/decrease, number of cases	Темп роста/убыли / Growth/decline rate, %	Темп прироста/убыли / Rate of increase/decrease, %	Показатель наглядности / Index of change, %
2014	350 185				100
2015	354 837	4 652,0	101,3	1,3	101,3
2016	314 649	–40 188,0	88,7	–11,3	89,9
2017	314 858	209,0	100,1	0,1	89,9
2018	298 409	–16 449,0	94,8	–5,2	85,2
2019	255 157	–43 252,0	85,5	–14,5	72,9
2020	175 345	–79 812,0	68,7	–31,3	50,1
2021	171 337	–4 008,0	97,7	–2,3	48,9
2022	195 782	24 445,0	114,3	14,3	55,9
2023	211 184	15 402,0	107,9	7,9	60,3

Таблица 9. Динамика изменения числа случаев госпитализации пациентов по поводу стенокардии (I20.1–9) в Российской Федерации в 2014–2023 гг.
Table 9. Dynamics of changes in the number of cases of hospitalization of patients for stenocardia (I20.1–9) in the Russian Federation in 2014–2023

Год / Year	Общее число случаев госпитализации по поводу ДФОИБС, число случаев / Total number of hospitalizations for other forms of acute CAD	Абсолютный прирост/снижение, число случаев / Absolute increase/decrease, number of cases	Темп роста/убыли / Growth/decline rate, %	Темп прироста/убыли / Rate of increase/decrease, %	Показатель наглядности / Index of change, %
2014	606 131				100
2015	559 230	–46 901,0	92,3	–7,7	92,3
2016	529 389	–29 841,0	94,7	–5,3	87,3
2017	536 829	7 440,0	101,4	1,4	88,6
2018	529 716	–7 113,0	98,7	–1,3	87,4
2019	512 933	–16 783,0	96,8	–3,2	84,6
2020	327 992	–184 941,0	63,9	–36,1	54,1
2021	329 986	1 994,0	100,6	0,6	54,4
2022	411 812	81 826,0	124,8	24,8	67,9
2023	439 322	27 510,0	106,7	6,7	72,5

Примечание: *ДФОИБС – другие формы острой ишемической болезни сердца.*
Note: *CAD – coronary artery disease.*

– в 2,6 раза). Несмотря на снижение числа случаев госпитализации в период пандемии COVID-19 и их последующий рост, в целом за десятилетний период отмечена тенденция к снижению числа случаев госпитализаций (по поводу острых форм ИБС – 434,4 на 100 тыс. взрослого населения в 2014 г. и 297,2 на 100 тыс. взрослого населения в 2023 г.; по поводу хронических форм ИБС – 875,5 на 100 тыс. взрослого населения в 2014 г. и 756,9 на 100 тыс. взрослого населения в 2023 г.)

Обсуждение

По результатам полученных данных в рамках проведенного исследования установлено, что за период 2014–2023 гг. число случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС сократилось на 19,5% (с 1 310 до 1 054 на 100 тыс. взрослого населения), при этом доля случаев госпитализаций пациентов по поводу ИБС от общего числа случаев госпитализации снизилась с 7,7 до 6,7%. Обращает на себя внимание снижение числа случаев госпитализации от острых и хронических форм ИБС в период пандемии COVID-19 и их последующий рост. Данное обстоятельство, вероятно, можно объяснить тем, что ввиду сложившейся эпидемиологической обстановки имело место перепрофилирование коечного фонда; кроме того, Минздравом России было рекомендовано рассмотреть возможность переноса сроков оказания плановой медицинской помощи в стационарных условиях среди лиц, у которых отсутствовала угроза жизни и здоровью, в целях безопасности самих пациентов и медицинских работников[1].

Общее число и доля случаев госпитализации пациентов по поводу острого ИМ по сравнению с числом и долей случаев госпитализации пациентов по поводу ПИКС (I25.8) увеличились незначительно, в то же время число и доля случаев госпитализаций пациентов с такими формами ИБС, как повторный ИМ, стенокардия (I20.1–9) и НС (I20.0), значительно снизились. Обращает внимание, что вместе с ростом числа случаев госпитализаций пациентов по поводу ИМ (группа кодов I21–22) отмечается почти двукратное снижение числа случаев госпитализации пациентов по поводу повторного ИМ (группа кодов I22). Число случаев госпитализации пациентов по поводу ПИКС (I25.8) увеличилось на 31%, в то время как общее число случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС (I25) снизилось на 0,7%. Доля случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС в структуре случаев госпитализаций пациентов по поводу ИБС возросла с 35,1% в 2014 г. до 43,3% в 2023 г.

Нам не удалось найти публикаций ни в отечественной, ни в зарубежной научной литературе, в которых был бы представлен анализ динамики числа случаев госпитализации, связанных с разными формами ИБС и изучением факторов, влияющих на данные показатели. Вместе с тем на сайте Организации экономического сотрудничества и развития представлены данные по динамике госпитализаций при некоторых формах ИБС в отдельных странах (табл. 11)[2]. Безусловно, прямое сопоставление числа случаев госпитализаций пациентов по поводу ИБС между странами некорректно, поскольку такие показатели не учитывают демографический состав (структуру) населения, особенности систем организации медицинской помощи, подходы к учету и другие факторы, которые могут влиять на показатели госпитализации. Вместе с тем при всех формах ИБС наиболее высокий уровень госпитализации отмечен в Германии, в других представленных странах уро-

Таблица 10. Динамика изменения числа случаев госпитализации пациентов по поводу ДФОИБС (I24) в Российской Федерации в 2014–2023 гг.
Table 10. Dynamics of changes in the number of cases of hospitalization of patients for other forms of acute ischemic artery disease (I24) in the Russian Federation in 2014–2023

Год / Year	Общее число случаев госпитализации по поводу ДФОИБС, число случаев / Total number of hospitalizations for other forms of acute coronary artery disease	Абсолютный прирост/снижения, число случаев / Absolute increase/decrease, number of cases	Темп роста/убыли / Growth/decline rate, %	Темп прироста/убыли / Rate of increase/decrease, %	Показатель наглядности / Index of change, %
2014	40 792				100
2015	36 922	–3 870,0	90,5	–9,5	90,5
2016	22 520	–14 402,0	61,0	–39,0	55,2
2017	6 139	–16 381,0	27,3	–72,7	15,0
2018	3 110	–3 029,0	50,7	–49,3	7,6
2019	3 095	–15,0	99,5	–0,5	7,6
2020	3 089	–6,0	99,8	–0,2	7,6
2021	3 131	42,0	101,4	1,4	7,7
2022	2 147	–984,0	68,6	–31,4	5,3
2023	2 083	–64,0	97,0	–3,0	5,1

Примечание: *ДФОИБС – другие формы острой ишемической болезни сердца.*
Note: *CAD – coronary artery disease.*

[1] Разъяснения Минздрава России относительно оказания плановой медицинской помощи. Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/news/2020/04/08/13668-raz-yasneniya-minzdrava-rossii-otnositelno-okazaniya-planovoy-meditsinskoy-pomoschi. (дата обращения: 09.03.2025)
[2] OECD Data Explorer. Режим доступа: https://data-explorer.oecd.org/vis?fs[0]=Topic%2C0%7CHealth%23HEA%23&fs[1]=Topic%2C1%7CHealth%23HEA%23%7CHealthcare%20use%23HEA_PRC%23&pg=0&fc=Topic&snb=10&df[ds]=dsDisseminateFinalDMZ&df[id]=DSD_HEALTH_PROC%40DF_KEY_INDIC&df[ag]=OECD.ELS.HD&df[vs]=1.1&dq=.IMMUN.....&pd=2010%2C&to[TIME_PERIOD]=false (дата обращения 01.03.2025)

вень госпитализации значительно ниже. В Российской Федерации уровень госпитализации пациентов по поводу ИБС на 100 тыс. взрослого населения за весь анализируемый период был выше, чем в Германии, в 1,5 раза; уровень госпитализации пациентов по поводу ИМ был ниже (2014 г. – 166 на 100 тыс. взрослого населения, 2023 г. – 151 на 100 тыс. взрослого населения), в то же время уровень госпитализаций пациентов от всех острых форм ИБС (см. рис. 3) сопоставим с уровнем госпитализаций пациентов по поводу ИМ в Германии. Доля госпитализаций пациентов по поводу ИМ в общей структуре госпитализации пациентов по поводу ИБС в Германии достигала 32–34%, в то время как в Российской Федерации аналогичный показатель составлял 12–14% (см. рис. 2). Максимальное значение доли случаев госпитализации пациентов по поводу ИМ в общей структуре госпитализаций пациентов по поводу ИБС установлено в Канаде (55–62%), а минимальные значения среди стран, представленных в табл. 10, зарегистрированы во Франции в 2023 г. (34%) и в Польше в 2014 г. (24–25%).

Таким образом, страны значительно различаются по уровню госпитализации от разных форм ИБС, в то время как в Российской Федерации уровень госпитализаций пациентов по поводу ИБС значительно выше, с преобладанием госпитализаций по поводу ХИБС.

В настоящее время в научной литературе представлено большое количество работ, посвященных изучению отдельных факторов (предикторов), которые могут оказывать влияние на число госпитализаций при хронических неинфекционных заболеваниях [9]. Ряд отечественных публикаций посвящен описанию моделей машинного обучения, прогнозирующих риск госпитализации пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (к примеру, риск госпитализации в течение последующих 12 мес. среди пациентов с сахарным диабетом или артериальной гипертензией) [10, 11]. Следует отметить, что немалая часть инструментов для оценки неблагоприятных событий разработана на основе анализа баз данных, а не медицинских регистров, созданных в соответствии с требованиями доказательной медицины, что существенно снижает их значимость и применимость в практическом здравоохранении, в том числе к различным вариантам коморбидных заболеваний и состояний, характерных для конкретного больного. В этой части перспективным видится использование элек-

Таблица 11. Уровень госпитализаций в странах Организации экономического сотрудничества и развития за 2014–2022 гг. (на 100 тыс. взрослого населения)
Table 11. The level of hospitalizations in the countries of the Organization for Economic Cooperation and Development in 2014–2022. (per 100,000 adult population)

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Стенокардия / Angina									
Австралия / Australia	155,9	141,1	130,7	117,3	109,9	97,4	97,1	87,4	
Канада / Canada	56,4	54,1	51,8	48,4	47,1	43	36,3	34,1	32,3
Франция / France	153,9	144	107,0	99,7	94,8	92	77,5	69,5	62,1
Германия / Germany	297,6	287,5	286	276,8	262,8	265,4	230,8	216,5	198,7
Италия / Italy	122,7	118,3	117,2	115	112,3	110,5	85,4	92,1	94,7
Польша / Poland	226,9	216,7	213,5	196,6	138,1	125,5	84,7	93,9	
ИМ / MI									
Австралия / Australia	227,6	227,4	228,3	223,9	221	213,1	214,5	207,1	
Канада / Canada	196,9	193,3	199,1	194,8	192,2	190,1	169,3	172,9	165,2
Франция / France	114,3	124,5	159,1	167,6	171,7	177,2	167,3	169,4	163,3
Германия / Germany	289,5	286,7	285	282,7	275,7	275,7	255,9	251,9	248,1
Италия / Italy	197,4	201,6	200,6	197,7	191,1	190	162,2	164,6	166,5
Польша / Poland	177,7	172,7	173,5	180,3	183,6	186,3	157	169,7	
Другие формы ИБС / Other forms of CAD									
Австралия / Australia	130,6	145,9	154,8	161,9	161,8	158,5	160,3	140,4	
Канада / Canada	101,8	98,9	97,6	91,7	88,2	85,9	69,6	70	70,6
Франция / France	180,6	185,9	200,9	213,1	215,7	224	191,1	205,8	206,8
Германия / Germany	313,9	310,1	310,8	306,8	293,2	308,2	260,1	260,9	268,2
Италия / Italy	130,1	127,7	128,3	123,6	127,2	130,8	99,1	120,7	129,3
Польша / Poland	316,3	296,4	297,5	291,4	287,8	281,8	192,5	233,1	

Примечание: *ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда.*
Note: *CAD – coronary artery disease; MI – myocardial infarction.*

тронного калькулятора 10-летнего риска развития неблагоприятных исходов у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, разработанного коллективом экспертов ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, который позволяет в том числе оценить риск госпитализации по поводу ИБС[3]. В настоящее время выполняется апробация и валидация инструмента в рамках диспансерного приема (осмотра, консультации) в пилотных медицинских организациях (МО) ПМСП субъектов России.

Вместе с тем в научной литературе представлено большое количество публикаций, описывающих влияние отдельных факторов на объемы стационарной помощи: финансирование системы здравоохранения, в том числе финансовое стимулирование врачей; доступность инфраструктуры МО ПМСП; график работы МО ПМСП; расстояние от МО ПМСП до ближайшей больницы; количество и регулярность посещений МО ПМСП; число врачей, оказывающих ПМСП (терапевты, врачи общей практики и др.); время ожидания врача ПМСП; рабочая нагрузка врачей, оказывающих первичную врачебную и первичную специализированную медико-санитарную помощь; модели организации ПМСП (прием только врачом/совместно со средним медицинским персоналом/ с привлечением немедицинских работников/ формирование междисциплинарных бригад ПМСП и пр.) и др. [12–21].

Пациенты ИБС подлежат диспансерного наблюдения (ДН) у врача-терапевта (врача-терапевта участкового, врача-терапевта участкового цехового врачебного участка, врача общей практики (семейный врач)), фельдшера – в случае возложения на него руководителем МО отдельных функций лечащего врача, в том числе по проведению ДН, а также у врача-кардиолога[4, 5]. Медицинская помощь, согласно статье 37 Федерального закона № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается в соответствии с Положениями об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, Порядками оказания медицинской помощи, на основе клинических рекомендаций с учетом стандартов медицинской помощи[6]. Полнота охвата лечебно-профилактической помощью лиц, состоящих под ДН, служит одним из критериев эффективности врача-терапевта[7]. Кроме того, к критериям эффективности деятельности, в том числе в рамках ДН, врача-терапевта относят уменьшение числа госпитализаций по экстренным медицинским показаниям по причине обострений и осложнений заболеваний, по поводу которых пациент состоит под ДН. В этой связи становится крайне важным соблюдение периодичности, длительности и объема обследования и лечения при ДН пациентов с ИБС – имеются убедительные данные о том, что рост числа коморбидных заболеваний, низкая приверженность к назначенному лечению, полипрагмазия, недостижение целевых значений контролируемых показателей состояния здоровья в рамках диспансерного приема (осмотра, консультации) ассоциированы с увеличением числа неблагоприятных событий, в том числе с увеличением числа внеплановых госпитализаций среди пациентов с ИБС [9, 22–25]. Немаловажным служит преемственность при передаче информации о пациентах с ИБС из стационара в МО ПМСП и непрерывность оказания медицинской помощи пациентам [26, 27]. Долгосрочная, ориентированная на пациента, а не на заболевание помощь (непрерывность) улучшает распознавание проблем, точность диагностики и приводит к меньшему количеству побочных эффектов, меньшему количеству госпитализаций и меньшим финансовым затратам при ведении пациента [28]. Существуют убедительные доказательства, что более высокие уровни непрерывности оказания ПМСП снижают риск предотвратимой госпитализации хронических заболеваний, в том числе ИБС, независимо от страны и возрастных групп [29, 30]. Кроме того, следует отметить уровень вовлеченности пациентов с ИБС в программы, реализуемые структурами медицинской профилактики МО (например, углубленное профилактическое консультирование), как важный резерв в снижении риска госпитализации [31].

Также на статистику госпитализаций по поводу разных форм ИБС могут оказывать влияние особенности регистрации и статистического учета нозологических форм ИБС. Отсутствие четких клинических и инструментальных критериев диагностики отдельных терминов и рубрик в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) приводит к проблемам организационного и прикладного характера в части использования МКБ-10 в отечественном практическом здравоохранении. Так, M.J. Holzmann и соавт. выявили, что в течение года после выписки у 5,8% пациентов регистрируется второй случай ИМ; среди тех, кто перенес второй случай ИМ, у 12,4% развивается третий случай ИМ; среди тех, кто перенес третий случай ИМ, у 14,6% развивается четвертый случай ИМ [32]. Данные нашего исследования свидетельствуют о том, что число случаев и доля госпитализаций по поводу повторного ИМ (I22) значительно снизились, а число случаев госпитализаций по поводу острого ИМ (I21) увеличилось незначительно. С нашей точки

[3] Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ от 18.11.2024 № 2024687325.
[4] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 марта 2022 г. №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». Режим доступа: https://base.garant.ru/404523658/ (дата обращения: 09.03.2025)
[5] Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 марта 2012 г. №252н «Об утверждении Порядка возложения на фельдшера, акушерку руководителем медицинской организации при организации оказания первичной медико-санитарной помощи и скорой медицинской помощи отдельных функций лечащего врача по непосредственному оказанию медицинской помощи пациенту в период наблюдения за ним и его лечения, в том числе по назначению и применению лекарственных препаратов, включая наркотические лекарственные препараты и психотропные лекарственные препараты». Режим доступа: https://base.garant.ru/70170588/ (дата обращения: 09.03.2025)

зрения, это связано не с уменьшением числа случаев «повторных» острых ИМ, а именно с особенностями кодирования и использования кодов группы I22, что мы уже неоднократно представляли в предыдущих публикациях [33–34]. Отмечаемая в динамике нарастающая диспропорция между числом госпитализаций по поводу стенокардии (I20.1–9 и I20.0) и ИМ может быть связана с внедрением и широким использованием в отечественной клинической практике подходов, изложенных в универсальном определении ИМ [35, 36]. Вполне вероятно, что у части пациентов, которым ранее бы установлен диагноз НС, при использовании универсального определения ИМ мог быть диагностирован ИМ [37]. В США, например, стандартизированные по возрасту показатели госпитализации пациентов с ИМ увеличились со 155,0 на 100 тыс. населения в 2008 г. до 160,7 на 100 тыс. населения в 2019 г. В то же время по данным C. Taggart и соавт. УОИМ не оказало значимого влияния на практику и сохраняющуюся неопределенность относительно диагностических критериев ИМ [37]. Следует учитывать, что в отличие от приведенной работы в федеральной форме статистического наблюдения № 14, данные которой мы использовали при проведении настоящего исследования, отсутствует информация о возрасте пациентов, поэтому рассчитать стандартизованные показатели госпитализации не представлялось возможным. Следовательно, изменением подходов к реклассификации форм ИБС на основе универсального определения ИМ в клинической практике нельзя объяснить столь существенное изменение структуры госпитализаций при ИБС, установленное в нашем исследовании.

Обращает внимание быстрый рост госпитализаций по поводу ПИКС (I25.8). В крупном метаанализе A. Sayed и соавт. отметили рост госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН). Нельзя исключить, что подавляющая часть случаев таких госпитализаций обусловлена СН у пациентов с ХИБС и во многих странах такие случаи кодируются как случаи госпитализации с СН [38]. В Российской Федерации традиционно СН указывается в диагнозе как осложнение основного заболевания. В более ранних публикациях мы уже отмечали, что учет числа случаев госпитализации пациентов с СН (коды I50.–) отдельной строкой в федеральной форме статистического наблюдения № 14 не предусмотрен и в выписке пациента из стационара в диагнозе в качестве основного заболевания указывается, вероятно, именно ХИБС [39]. Кроме того, рост госпитализаций по поводу ПИКС (I25.8) может быть связан с необходимостью проведения реваскуляризаций у пациентов, перенесших ИМ на фоне многососудистого поражения (в случаях, когда в острый период выполняется стентирование, а в последующем показано коронарное шунтирование), что требует повторной госпитализации. Очевидно, что дальнейшие исследования должны быть направлены на выяснение причин диспропорционально высокой доли госпитализаций с ХИБС.

Таким образом, на число и структуру госпитализаций пациентов по поводу ИБС влияет большое количество факторов. Вместе с тем в последующих исследованиях предстоит оценить их влияние в условиях практического здравоохранения в Российской Федерации.

Ограничения исследования

Анализ динамики числа и структуры случаев госпитализации по поводу ИБС выполнен исключительно на основании учетной формы № 14. Данное обстоятельство являлось фактором, ограничивающим более широкий круг клинических исследовательских вопросов.

Заключение

Установлено устойчивое снижение числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС и изменение структуры госпитализации по формам ИБС (значительное сокращение госпитализаций по поводу стенокардии и повторного ИМ с сохраняющимся преобладанием случаев госпитализации по поводу хронических форм ИБС и ростом вклада госпитализаций с ПИКС). Выявленные тенденции могут быть связаны как с подходами к организации лечебно-диагностической помощи: развитие сети дневных стационаров, снижение числа коек для плановых госпитализаций и т. д., так и особенностями учета причин госпитализации по кодам МКБ-10. Ввиду большого числа факторов, оказывающих влияние на госпитализацию пациентов с различными формами ИБС, целесообразно определить степень влияния каждого из них в условиях практического здравоохранения Российской Федерации.

Конфликт интересов

Р.Н. Шепель заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Самородская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.П. Какорина заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.М. Драпкина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

[6] Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Режим доступа: https://base.garant.ru/12191967/ (дата обращения: 09.03.2025)

[7] Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 19 апреля 2007 г. № 282 «Об утверждении критериев оценки эффективности деятельности врача-терапевта участкового». Режим доступа: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084699/ (дата обращения: 09.03.2025)

Информация об авторах

Шепель Руслан Николаевич, кандидат медицинских наук заместитель директора по перспективному развитию медицинской деятельности федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; главный внештатный специалист по терапии Министерства здравоохранения Российской Федерации в Центральном федеральном округе; **ORCID** 0000-0002-8984-9056

Самородская Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; профессор государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9320-1503

Какорина Екатерина Петровна, доктор медицинских наук, профессор заместитель директора по науке и международным связям государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6033-5564

Драпкина Оксана Михайловна, академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России; **ORCID** 0000-0002-4453-8430

Author Information Form

Shepel Ruslan N., PhD, Deputy Director for Advanced Medical Development of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Chief Freelance Specialist in Therapy of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Central Federal District; **ORCID** 0000-0002-8984-9056

Samorodskaya Irina V., MD, Professor of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Professor of the Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9320-1503

Kakorina Ekaterina P., MD, Professor, Deputy Director for Science and International Relations at the Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6033-5564

Drapkina Oksana M., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Chief freelance Specialist in Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of the Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4453-8430

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

SRN – 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

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

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

DOM – 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. Rocha J.V.M., Marques A.P., Moita B., Santana R. Direct and lost productivity costs associated with avoidable hospital admissions. BMC Health Serv Res. 2020; 20:210. doi: 10.1186/s12913-020-5071-4.

2. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Игнатьева В.И., Анциферова А.А., Драпкина О.М.Экономика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(9):5521. doi:10.15829/1560-4071-2023-5521.

3. Botly L.C.P., Lindsay M.P., Mulvagh S.L., Hill M.D., Goia C., Martin-Rhee M., Casaubon L.K., Yip C.Y.Y. Recent trends in hospitalizations for cardiovascular disease, stroke, and vascular cognitive impairment in Canada. Can J Cardiol. 2020;36(7):1081-1090. doi: 10.1016/j.cjca.2020.03.007.

4. Tian J., Yan J., Zhang Q., Yang H., Chen X., Han Q., Han R., Ren J., Zhang Y., Han Q. Analysis of re-hospitalizations for patients with heart failure caused by coronary heart disease: data of first event and recurrent event. Ther Clin Risk Manag. 2019;15:1333–1341. doi:10.2147/TCRM.S218694.

5. Henry C.M., Oseran A.S., Zheng Z., Dong H., Wadhera R.K. Cardiovascular hospitalizations and mortality among adults aged 25-64 years in the USA. Eur Heart J. 2024;27;45(12):1017-1026. doi: 10.1093/eurheartj/ehad772.

6. Wadhera R.K., Secemsky E.A., Xu J., Yeh R.W., Song Y., Goldhaber S.Z. Community socioeconomic status, acute cardiovascular hospitalizations, and mortality in Medicare, 2003 to 2019. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2024;17(4):e010090. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.123.010090.

7. König S., Ueberham L., Pellissier V., Hohenstein S., Meier-Hellmann A., Thiele H., Ahmadli V., Borger M.A., Kuhlen R., Hindricks G., Bollmann A.; Helios hospitals, Germany.Hospitalization deficit of in- and outpatient cases with cardiovascular diseases and utilization of cardiological interventions during the COVID-19 pandemic: Insights from the German-wide helios hospital network. Clin Cardiol. 2021;44(3):392-400. doi: 10.1002/clc.23549.

8. Шепель Р.Н., Свищева А.А., Лусников В.П., Концевая А.В., Драпкина О.М. Хроническая ишемическая болезнь сердца: региональные особенности амбулаторных обращений и госпитализаций взрослого населения Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(9S):3712. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3712.

9. Шепель Р.Н., Демко В.В., Гончаров М.В., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Бернс С.А., Драпкина О.М. Анализ предикторов, используемых в опросниках или анкетировании пациентов, с позиции прогностической эффективности в отношении риска госпитализации. Систематический обзор. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(5):4026. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4026.

10. Андрейченко А.Е., Ермак А.Д., Гаврилов Д.В., Новицкий Р.Э., Гусев А.В. Разработка и валидация моделей машинного обучения, прогнозирующих риск госпитализации пациентов с сахарным диабетом в течение последующих 12 месяцев. Сахарный диабет. 2024;27(2):142-157. doi: 10.14341/DM13065.

11. Андрейченко А.Е., Ермак А.Д., Гаврилов Д.В., Новицкий Р.Э., Драпкина О.М., Гусев А.В. Разработка и валидация моделей машинного обучения, прогнозирующих госпитализации пациентов с артериальной гипертензией в течение 12 месяцев. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(1):4130. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4130.

12. Голухова Е.З., Семенов В.Ю. Первые результаты изменения финансирования федеральных центров в системе обязательного медицинского страхования на примере Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Национальное здравоохранение. 2022;3(2):13-19. doi: 10.47093/2713-069X.2022.3.2.13-19.

13. Шалберкина М.Н. О проблемах реализации мер социальной поддержки медицинских работников в период панемии COVID-19. Вестник Университета имени О.Е. Кутафина (МГЮА). 2021;1(8):136-145. doi: 10.17803/2311-5998.2021.84.8.136-145.

14. Fiorentini G., Iezzi E., Lippi Bruni M., Ugolini C. Incentives in primary care and their impact on potentially avoidable hospital admissions. Eur J Health Econ. 2011;12(4):97-309. doi: 10.1007/s10198-010-0230-x.

15. Santos F.M.D., Macieira C., Machado A.T.G.D.M., Borde E.M.S., Jorge A.O., Gomes B.A., Santos A.F.D. Association between hospitalizations for sensitive conditions and quality of primary care. Rev Saude Publica. 2023;57:85. doi: 10.11606/s1518-8787.2023057004879.

16. Lavoie J.G., Forget E.L., Prakash T., Dahl M., Martens P., O'Neil J.D. Have investments in on-reserve health services and initiatives promoting community control improved First Nations' health in Manitoba? Soc Sci Med. 2010;71(4):717-724. doi: 10.1016/j.socscimed.2010.04.037.

17. Khushalani J.S., Holmes M., Song S., Arifkhanova A., Randolph R., Thomas S., Hall D.M. Impact of rural hospital closures on hospitalizations and associated outcomes for ambulatory and emergency care sensitive conditions. J Rural Health. 2023;39(1):79-87. doi: 10.1111/jrh.12671.

18. Chang C.H., O'Malley A.J., Goodman D.C. Association between temporal changes in primary care workforce and patient outcomes. Health Serv Res. 2017;52(2):634-655. doi: 10.1111/1475-6773.12513.

19. Bonfim S., Massago M., de Carvalho Dutra A., Arruda M.H.B., Oliveira F.S., Thomaz É.B.A.F., de Souza E.M., Nihei O.K., de Andrade L. Hospitalizations for cardiovascular diseases sensitive to primary health care in Paraná State, Brazil: a bayesian spatiotemporal model. Ann Fam Med. 2024;22(2):140-148. doi: 10.1370/afm.3083.

20. Назаров А.М., Толпыгина С.Н., Кича Д.И., Голощапов-Аксенов Р.С. Анализ больших данных о медицинских услугах при ишемической болезни сердца для управления качеством амбулаторной помощи и оценки вероятности неблагоприятных исходов. Профилактическая медицина. 2021;24(11):21 27. doi:10.17116/profmed20212411121.

21. Poghosyan L., Liu J., Spatz E., Flandrick K., Osakwe Z., Martsolf G.R. Nurse practitioner care environments and racial and ethnic disparities in hospitalization among medicare beneficiaries with coronary heart disease. J GEN INTERN MED. 2024; 39:61–68 (2024). doi: 10.1007/s11606-023-08367-1.

22. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Калинина А.М.., Булгакова Е.С., Орлов Д.О., Дроздова Л.Ю., Гиляревский С.Р. Организационные аспекты оценки качества диспансерного наблюдения за пациентами с ишемической болезнью сердца стабильного течения участковыми врачами-терапевтами. Профилактическая медицина. 2021;24(9):6 16. doi: 10.17116/profmed2021240916.

23. Лукьянов М.М., Гомова Т.А., Савищева А.А., Андреенко Е.Ю., Андросов С.М., Смирнов А.А., Шепель Р.Н., Драпкина О.М. РегиСтр мнОгопроФИльного медицинского ценТра (СОФИТ): основные задачи, опыт создания и первые результаты. Профилактическая медицина. 2023;26(6):46 54. doi: 10.17116/profmed20232606146.

24. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Драпкина О.М. Полифармация: определение, влияние на исходы, необходимость коррекции. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(3):254-63. doi: 10.20996/1819-6446-2023-2924.

25. Бессонова Т.О., Мухортова П.А., Терян Р.А., Багдасаров А.Д., Мусина Н.З. Оценка клинико-экономической целесообразности применения лекарственных препаратов эзетимиб, алирокумаб, эволокумаб и инклисиран в рамках программы льготного лекарственного обеспечения пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023;16(1):1734. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.173.

26. Искандарова Ш.Т., Абдурахимов З.А., Закирходжаева Р.А. Непрерывность как основной принцип работы учреждений первичной медицинской помощи пациентам с ишемической болезнью сердца. Вестник восстановительной медицины. 2023;22(5):110-116. doi: 10.38025/2078-1962-2023-22-5-110-116.

27. Jimenez G., Matchar D., Koh G.C.H., Tyagi S., van der Kleij R.M.J.J., Chavannes N.H., Car J. Revisiting the four core functions (4Cs) of primary care: operational definitions and complexities. Prim Health Care Res Dev. 2021;22:e68. doi: 10.1017/S1463423621000669.

28. Beasley J.W., Starfield B., van Weel C., Rosser W.W., Haq C.L. Global health and primary care research. J Am Board Fam Med. 2007;20(6):518-526. doi: 10.3122/jabfm.2007.06.070172.

29. Van Loenen T., van den Berg M.J., Westert G.P., Faber M.J. Organizational aspects of primary care related to avoidable hospitalization: a systematic review. Fam Pract. 2014;31(5):502-516. doi:10.1093/fampra/cmu053.

30. Nyweide D.J., Anthony D.L., Bynum J.P., Strawderman R.L., Weeks W.B., Casalino L.P., Fisher E.S. Continuity of care and the risk of preventable hospitalization in older adults. JAMA Intern Med. 2013;173(20):1879-1885. Doi: 10.1001/jamainternmed.2013.10059.

31. Драпкина О.М., Демко В.В., Калинина А.М., Шепель Р.Н. Профилактическое консультирование пациентов с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в клинической практике. Аналитический обзор. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(12):4154. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4154.

32. Holzmann M.J., Andersson T., Doemland M.L., Roux S. Recurrent myocardial infarction and emergency department visits: a retrospective study on the Stockholm Area Chest Pain Cohort. Open Heart. 2023;10(1):e002206. doi: 10.1136/openhrt-2022-002206.

33. Какорина Е.П., Самородская И.В., Марцевич С.Ю. Актуальные вопросы формирования статистики заболеваемости инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):5928. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5928.

34. Самородская И.В., Бубнова М.Г., Акулова О.А., Драпкина О.М. Показатели мужской и женской смертности от острых форм ишемической болезни сердца в пятилетних возрастных группах в Российской Федерации: о чем говорят цифры? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3460. doi:10.15829/1728-8800-2022-3460.

35. Alpert J.S., Thygesen K., Antman E., Bassand J.P. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2000; 36: 959-969. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00804-4.

36. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Glob Heart. 2018;13(4):305-338. doi: 10.1016/j.gheart.2018.08.004.

37. Taggart C., Roos A., Kadesjö E., Anand A., Li Z., Doudesis D., Lee K.K., Bularga A., Wereski R., et al. Application of the universal definition of myocardial infarction in clinical practice in Scotland and Sweden. JAMA Netw Open. 2024;7(4):e245853. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.

38. Sayed A., ElRefaei M., Awad K., Salah H., Mandrola J., Foy A. Heart failure and all-cause hospitalizations in patients with heart failure: a meta-analysis. JAMA Netw Open. 2024;7(11):e2446684. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.46684.

39. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Зайратьянц О.В., Какорина Е.П., Самородская И.В. Пути решения проблемы статистики сердечной недостаточности в клинической практике. Кардиология. 2020;60(10):13-19. doi: 10.18087/cardio.2020.10.n1039.

REFERENCES

1. Rocha J.V.M., Marques A.P., Moita B., Santana R. Direct and lost productivity costs associated with avoidable hospital admissions. BMC Health Serv Res. 2020; 20:210. doi: 10.1186/s12913-020-5071-4.

2. Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Ignatieva V.I., Antsiferova A.A., Drapkina O.M. et al. Economics of cardiovascular prevention in the Russian Federation. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(9):5521. doi:10.15829/1560-4071-2023-5521. (In Russian)

3. Botly L.C.P., Lindsay M.P., Mulvagh S.L., Hill M.D., Goia C., Martin-Rhee M., Casaubon L.K., Yip C.Y.Y. Recent trends in hospitalizations for cardiovascular disease, stroke, and vascular cognitive impairment in Canada. Can J Cardiol. 2020;36(7):1081-1090. doi: 10.1016/j.cjca.2020.03.007.

4. Tian J., Yan J., Zhang Q., Yang H., Chen X., Han Q., Han R., Ren J., Zhang Y., Han Q. Analysis of re-hospitalizations for patients with heart failure caused by coronary heart disease: data of first event and recurrent event. Ther Clin Risk Manag. 2019;15:1333–1341. doi:10.2147/TCRM.S218694.

5. Henry C.M., Oseran A.S., Zheng Z., Dong H., Wadhera R.K. Cardiovascular hospitalizations and mortality among adults aged 25-64 years in the USA. Eur Heart J. 2024;27;45(12):1017-1026. doi: 10.1093/eurheartj/ehad772.

6. Wadhera R.K., Secemsky E.A., Xu J., Yeh R.W., Song Y., Goldhaber S.Z. Community socioeconomic status, acute cardiovascular hospitalizations, and mortality in Medicare, 2003 to 2019. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2024;17(4):e010090. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.123.010090.

7. König S., Ueberham L., Pellissier V., Hohenstein S., Meier-Hellmann A., Thiele H., Ahmadli V., Borger M.A., Kuhlen R., Hindricks G., Bollmann A.; Helios hospitals, Germany.Hospitalization deficit of in- and outpatient cases with cardiovascular diseases and utilization of cardiological interventions during the COVID-19 pandemic: Insights from the German-wide helios hospital network. Clin Cardiol. 2021;44(3):392-400. doi: 10.1002/clc.23549.

8. Shepel R.N., Svishcheva A.A., Lusnikov V.P., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M. Chronic coronary artery disease: regional characteristics of outpatient visits and hospitalizations of the Russian adult population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(9S):3712. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3712. (In Russian)

9. Shepel R.N., Demko V.V., Goncharov M.V., Lukyanov M.M., Martsevich S.Yu., Berns S.A., Drapkina O.M. Analysis of questionnaires from the perspective of hospitalization risk prediction. Systematic review. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(5):4026. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4026.(In Russian)

10. Andreychenko A.E., Ermak A.D., Gavrilov D.V. Novitskiy R.E., Gusev A.V. Development and validation of machine learning models to predict unplanned hospitalizations of patients with diabetes within the next 12 months. Diabetes mellitus. 2024;27(2):142-157. doi: 10.14341/DM13065. (In Russian)

11. Andreychenko A.E., Ermak A.D., Gavrilov D.V., Novitsky R.E., Drapkina O.M., Gusev A.V. Development and validation of machine learning models predicting hospitalizations of hypertensive patients over 12 months. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2025;24(1):4130. Doi: 10.15829/1728-8800-2025-4130. (In Russian)

12. Golukhova EZ, Semenov VYu. The first results of changes in the financing of federal centers in the system of compulsory health insurance on the example of the Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. National Health Care (Russia). 2022;3(2):13-19. doi: 10.47093/2713-069X.2022.3.2.13-19. (In Russian)

13. Shalberkina M.N. On the problems of implementing measures of social support for health workers during the COVID-19 pandemic. Courier of Kutafin Moscow State Law University (MSAL)). 2021;1(8):136-145. doi: 10.17803/2311-5998.2021.84.8.136-145. (In Russian)

14. Fiorentini G., Iezzi E., Lippi Bruni M., Ugolini C. Incentives in primary care and their impact on potentially avoidable hospital admissions. Eur J Health Econ. 2011;12(4):97-309. doi: 10.1007/s10198-010-0230-x.

15. Santos F.M.D., Macieira C., Machado A.T.G.D.M., Borde E.M.S., Jorge A.O., Gomes B.A., Santos A.F.D. Association between hospitalizations for sensitive conditions and quality of primary care. Rev Saude Publica. 2023;57:85. doi: 10.11606/s1518-8787.2023057004879.

16. Lavoie J.G., Forget E.L., Prakash T., Dahl M., Martens P., O'Neil J.D. Have investments in on-reserve health services and initiatives promoting community control improved First Nations' health in Manitoba? Soc Sci Med. 2010;71(4):717-724. doi: 10.1016/j.socscimed.2010.04.037.

17. Khushalani J.S., Holmes M., Song S., Arifkhanova A., Randolph R., Thomas S., Hall D.M. Impact of rural hospital closures on hospitalizations and associated outcomes for ambulatory and emergency care sensitive conditions. J Rural Health. 2023;39(1):79-87. doi: 10.1111/jrh.12671.

18. Chang C.H., O'Malley A.J., Goodman D.C. Association between temporal changes in primary care workforce and patient outcomes. Health Serv Res. 2017;52(2):634-655. doi: 10.1111/1475-6773.12513.

19. Bonfim S., Massago M., de Carvalho Dutra A., Arruda M.H.B., Oliveira F.S., Thomaz É.B.A.F., de Souza E.M., Nihei O.K., de Andrade L. Hospitalizations for cardiovascular diseases sensitive to primary health care in Paraná State, Brazil: a bayesian spatiotemporal model. Ann Fam Med. 2024;22(2):140-148. doi: 10.1370/afm.3083.

20. Nazarov A.M., Tolpygina S.N., Kicha D.I., Goloshchapov-Aksenov R.S. Big data analysis on medical services in coronary heart disease for outpatient care quality management and assessment of the risk of the adverse outcomes. Russian Journal of Preventive Medicine. 2021;24(11):21 27. DOI:10.17116/profmed20212411121. (In Russian)

21. Poghosyan L., Liu J., Spatz E., Flandrick K., Osakwe Z., Martsolf G.R. Nurse practitioner care environments and racial and ethnic disparities in hospitalization among medicare beneficiaries with coronary heart disease. J GEN INTERN MED. 2024; 39:61–68 (2024). doi: 10.1007/s11606-023-08367-1.

22. Drapkina O.M., Shepel R.N,. Kalinina A.M., Bulgakova E.S., Orlov D.O., Drozdova L.Yu., Gilyarevskiy S.R. Organizational context of quality assessment of follow-up care for patients with stable coronary heart disease by primary care general practitioners. Russian Journal of Preventive Medicine. 2021;24(9):6 16. doi: 10.17116/profmed2021240916. (In Russian)

23. Loukianov M.M., Gomova T.A., Savishceva A.A., Andreenko E.Yu., Androsov S.M., Smirnov A.A., Shepel R.N., Drapkina O.M. RegiStry Of the multiFaceted medIcal cenTer (SOFIT): the main tasks, development, and the first results. Russian Journal of Preventive Medicine. 2023;26(6):46 54. DOI: 10.17116/profmed20232606146. (In Russian)

24. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Lukina Yu., Drapkina O.M. Polypharmacy: definition, impact on outcomes, need for correction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(3):254-63. doi: 10.20996/1819-6446-2023-2924. (In Russian)

25. Bessonova T.O., Mukhortova P.A., Teryan R.A., Bagdasarov A.D., Musina N.Z. Cost-effectiveness analysis of using atorvastatin, simvastatin, ezetimibe, alirocumab, evolocumab, inclisiran in adults with very high cardiovascular risk under the preferential drug provision program. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2023;16(1):17-34. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.173.(In Russian)

26. Iskandarova S.T., Abdurakhimov Z.A., Zakirkhodzhaeva R.A. The role of continuity in the provision of medical care to patients diagnosed with coronary heart disease. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2023;22(5):110-116. doi: 10.38025/2078-1962-2023-22-5-110-116. (In Russian)

27. Jimenez G., Matchar D., Koh G.C.H., Tyagi S., van der Kleij R.M.J.J., Chavannes N.H., Car J. Revisiting the four core functions (4Cs) of primary care: operational definitions and complexities. Prim Health Care Res Dev. 2021;22:e68. doi: 10.1017/S1463423621000669.

28. Beasley J.W., Starfield B., van Weel C., Rosser W.W., Haq C.L. Global health and primary care research. J Am Board Fam Med. 2007;20(6):518-526. doi: 10.3122/jabfm.2007.06.070172.

29. Van Loenen T., van den Berg M.J., Westert G.P., Faber M.J. Organizational aspects of primary care related to avoidable hospitalization: a systematic review. Fam Pract. 2014;31(5):502-516. doi:10.1093/fampra/cmu053.

30. Nyweide D.J., Anthony D.L., Bynum J.P., Strawderman R.L., Weeks W.B., Casalino L.P., Fisher E.S. Continuity of care and the risk of preventable hospitalization in older adults. JAMA Intern Med. 2013;173(20):1879-1885. Doi: 10.1001/jamainternmed.2013.10059.

31. Drapkina O.M., Demko V.V., Kalinina A.M., Shepel R.N. Preventive counseling of patients with risk factors for noncommunicable diseases in clinical practice. Analytical review. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(12):4154. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4154. (In Russian)

32. Holzmann M.J., Andersson T., Doemland M.L., Roux S. Recurrent myocardial infarction and emergency department visits: a retrospective study on the Stockholm Area Chest Pain Cohort. Open Heart. 2023;10(1):e002206. doi: 10.1136/openhrt-2022-002206.

33. Kakorina E.P., Samorodskaya I.V., Martsevich S.Yu. Topical issues of myocardial infarction incidence statistics. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):5928. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5928. (In Russian)

34. Samorodskaya I.V., Bubnova M.G., Akulova O.A., Drapkina O.M. Male and female mortality rates due to acute types of coronary artery disease in five-year age groups in the Russian Federation: what do the numbers mean? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(12):3460. doi:10.15829/1728-8800-2022-3460. (In Russian)

35. Alpert J.S., Thygesen K., Antman E., Bassand J.P. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2000; 36: 959-969. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00804-4.

36. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Glob Heart. 2018;13(4):305-338. doi: 10.1016/j.gheart.2018.08.004.

37. Taggart C., Roos A., Kadesjö E., Anand A., Li Z., Doudesis D., Lee K.K., Bularga A., Wereski R., et al. Application of the universal definition of myocardial infarction in clinical practice in Scotland and Sweden. JAMA Netw Open. 2024;7(4):e245853. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.

38. Sayed A., ElRefaei M., Awad K., Salah H., Mandrola J., Foy A. Heart failure and all-cause hospitalizations in patients with heart failure: a meta-analysis. JAMA Netw Open. 2024;7(11):e2446684. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.46684.

39. Boytsov S.A., Drapkina O.M., Zayratyants O.V., Kakorina E.P., Samorodskaya I.V. Ways to solve the problem of heart failure statistics in clinical practice. Kardiologiia. 2020;60(10):13-19. doi: 10.18087/cardio.2020.10.n1039. (In Russian)

Для цитирования: *Шепель Р.Н., Самородская И.В., Какорина Е.П., Драпкина О.М. Динамика и структура числа случаев госпитализации пациентов по поводу ишемической болезни сердца в Российской Федерации в 2014–2023 гг. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 81-95. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-81-95*

To cite: *Shepel R.N., Samorodskaya I.V., Kakorina E.P., Drapkina O.M. Dynamics and structure of the number of patients hospitalized for coronary artery disease in the Russian Federation in 2014–2023. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 81-95. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-81-95*

УДК 616.132.2
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-96-111

ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ МНОЖЕСТВЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЧКВ: РОЛЬ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ И ТРАДИЦИОННЫХ ПОДХОДОВ

А.А. Гороховский, С.Е. Пекарский, А.Е. Баев, М.Г. Тарасов, И.В. Суслов, Е.С. Гергерт, Ю.И. Богданов, С.М. Султанов

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

Основные положения

• Впервые представлен сравнительный обзор современных моделей одновременного предсказания нескольких осложнений чрескожных коронарных вмешательств, в том числе на основе машинного обучения. Продемонстрировано преимущество моделей машинного обучения (особенно XGBoost), которые даже при использовании единого набора данных обладают высокой точностью и способны учитывать сложные нелинейные факторы, ранее не учтенные в традиционных шкалах риска. Определены три ключевые модели, способные одновременно предсказывать несколько исходов без дублирования переменных, что закладывает основу для более эффективных и универсальных клинических инструментов.

Резюме

Современные модели прогнозирования осложнений чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) стремительно эволюционируют под влиянием новых технологий машинного обучения (МО). В данной работе представлен сравнительный обзор существующих методов, ориентированных на одновременное предсказание нескольких осложнений ЧКВ (смерть, кровотечение, острая почечная недостаточность и др.). Сравниваются традиционные шкалы стратификации риска (NCDR Cath-PCI, CART VA и др.) и современные алгоритмы МО. В базе данных PubMed по ключевым словам были найдены 2 667 работ, опубликованных за последние 10 лет и посвященных прогнозированию осложнений ЧКВ. После исключения публикаций, не представляющих в достаточном объеме информации о дизайне, построении модели и анализе виртуальных данных, дублирующих, предсказывающих только один исход, а также обзоров и отчетов о клинических случаях отобрано 9 наиболее релевантных исследований, охватывающих многотысячные реестры США, Японии и международные базы данных. Несмотря на разнообразие подходов, лишь ограниченное число моделей формально способно одновременного прогнозировать несколько осложнений на основе единого набора переменных. При этом в большинстве исследований использование МО (особенно XGBoost) повышало точность по сравнению с традиционными методами. Полученные результаты подтверждают перспективность применения машинного обучения для множественной оценки рисков ЧКВ. Однако условиями их эффективного использования в клинической практике являются надежная внешняя валидация, адаптация к локальным особенностям и учет технологических инноваций (внутрикоронарная визуализация, инвазивная физиология). Развитие методов прогнозирования, использующих МО и отвечающих этим требованиям, позволит существенно повысить точность стратификации рисков ЧКВ, оптимизировать выполнение вмешательств и улучшить исходы лечения пациентов с ишемической болезнью сердца. Естественным расширением методологии является включение в модели данных внутрисосудистой визуализации и инвазивной физиологии.

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца • Чрескожное коронарное вмешательство • Машинное обучение • Осложнения после ЧКВ • Предсказательные модели • Шкалы риска

Поступила в редакцию: *26.02.2025;* ***поступила после доработки:*** *18.03.2025;* ***принята к печати:*** *12.04.2025*

Для корреспонденции: *Алексей Александрович Гороховский, alegorohovs@yandex.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*

Corresponding author: *Alexey A. Gorokhovsky, alegorohovs@yandex.ru; address: Kievskaya St., 111a, Tomsk, Russian Federation, 634012*

REVIEW OF MODERN PREDICTIVE MODELS OF MULTIPLE COMPLICATIONS AFTER PCI: THE ROLE OF MACHINE LEARNING AND TRADITIONAL APPROACHES

A.A. Gorokhovsky, S.E. Pekarsky, A.E. Baev, M.G. Tarasov, I.V. Suslov, E.S. Gergert, Yu.I. Bogdanov, S.M. Sultanov

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

Highlights

• The first comparative review of modern models for predicting multiple PCI complications simultaneously, including those based on machine learning, is presented. The advantage of machine learning models (especially XGBoost) is demonstrated, which, even when using a single data set, have high accuracy and are able to take into account complex nonlinear factors that were not previously taken into account by traditional risk scales. The top 3 models have been identified that can simultaneously predict multiple outcomes without duplicating variables and it is what lays the foundation for more effective and versatile clinical tools.

Abstract

Modern models for predicting complications of percutaneous coronary interventions (PCI) are rapidly evolving under the influence of new machine learning (ML) technologies. This research presents a comparative review of existing methods aimed at simultaneously predicting multiple complications of PCI (death, bleeding, acute kidney failure, etc.). The study compares traditional risk stratification scales (such as NCDR Cath-PCI, CART VA, and others) with modern ML algorithms. A keyword search in the PubMed database over the past 10 years identified 2 667 publications related to PCI complication prediction. After excluding publications that did not provide sufficient information regarding study design, model construction, and data analysis, those based on virtual data analysis, single-outcome prediction studies, as well as reviews and clinical case reports, 9 of the most relevant studies were selected. These studies covered large registries from the USA, Japan, and international database. Despite the diversity of approaches, only a limited number of models are formally capable of simultaneously predicting multiple complications based on a single set of variables. Moreover, in most studies, the use of ML (particularly XGBoost) increased accuracy compared to traditional methods. The results of the study confirm the potential of machine learning in the multi-outcome risk assessment of PCI. However, the effective use of these models in clinical practice requires reliable external validation, adaptation to local conditions, and consideration of technological innovations (such as intravascular imaging and invasive physiology). The development of ML-based prediction methods that meet these criteria will significantly improve the accuracy of PCI risk stratification, optimize procedural performance, and enhance patient outcomes in ischemic heart disease. A natural extension of this methodology is the inclusion of intravascular imaging and invasive physiology data in the models.

Keywords Ischemic heart disease • Percutaneous coronary intervention • Machine learning • PCI complications • Predictive models • Risk scores

Received: *26.02.2025;* ***received in revised form:*** *18.03.2025;* ***accepted:*** *12.04.2025*

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
МО – машинное обучение
ОПН – острая почечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является наиболее перспективной стратегией лечения ишемической болезни сердца [1]. Однако инвазивный характер вмешательства определяет ряд существенных рисков, величина которых значительно варьирует в зависимости от множества факторов, включая возраст, анатомическую слож-

ность и физиологическую значимость коронарных поражений, коморбидность и др. [2–4]. Наиболее значимыми осложнениями служат смерть, тяжелые кровотечения, инсульт и инфаркт миокарда. Для обеспечения персонализированного подхода к лечению и принятия обоснованных клинических решений крайне важна точная оценка этих рисков.

Традиционные модели стратификации риска, применяемые в клинической практике, обладают рядом существенных ограничений. В первую очередь, они ориентированы на предсказание только одного конкретного исхода, что делает оценку риска либо сложной задачей комплексного прогнозирования по нескольким отельным шкалам/моделям, либо неспецифичным прогнозированием общей смертности/композитного осложнения. Кроме того, они основываются преимущественно на предоперационных параметрах и часто не учитывают современные достижения в области интервенционной кардиологии, такие как использование стентов с инновационным дизайном и новыми лекарственными препаратами, стентов без полимерного покрытия, преимущественно лучевого доступа, внутрикоронарной визуализации и физиологии, атерэктомии. Таким образом, традиционные модели могут быть малоприменимы в актуальной клинической практике и, следовательно, предлагают ограниченную поддержку при выборе оптимальной стратегии реваскуляризации.

С развитием технологий машинного обучения (МО) появилась возможность преодолеть некоторые ограничения. МО использует сложные алгоритмы для анализа больших объемов данных, что позволяет выявлять нелинейные зависимости и сложные взаимодействия переменных [5]. Это открывает путь к созданию более точных и персонализированных моделей прогнозирования, способных учитывать широкий спектр клинических, анатомических и процедурных данных. Например, такой алгоритм, как XGBoost, демонстрирует превосходные результаты в прогнозировании исходов ЧКВ, позволяя выявить значимые предикторы, которые традиционные модели могут не учитывать [6–8].

На основе МО уже разработано несколько инструментов для оценки рисков, которые предлагают ряд значительных преимуществ в сравнении с традиционными моделями. В частности, они позволяют прогнозировать сразу несколько исходов, а также учитывать как пред-, так и интраоперационные параметры [8, 9]. Эти модели также адаптированы к современным практикам ЧКВ, что делает их особенно актуальными для клинического применения.

Цель данного обзора заключалась в сравнении существующих методов оценки множественных исходов при ЧКВ, основанных на традиционных моделях и моделях машинного обучения. Внедрение эффективных способов оценки риска основных осложнений ЧКВ в клиническую практику будет способствовать оптимизации планирования вмешательств, снижению нагрузки на врачей и обеспечению интегрированного подхода к лечению пациентов.

Материалы и методы

Выполнен поиск публикаций на английском языке в базе данных PubMed с использованием комбинации терминов MeSH и свободного текста: percutaneous coronary intervention[MeSH terms], PCI, death[MeSH terms], mortality[MeSH terms], nomograms[MeSH terms], risk assessment[MeSH terms], risk score, risk prediction, risk model, risk tool, predictive tool, predict model и scoring system. Проанализированы исследования, опубликованные в период с января 2014 г. по август 2024 г. Дополнительно оценены списки литературы включенных публикаций. Рассмотрены когортные исследования, исследования «случай – контроль», поперечные исследования и рандомизированные контролируемые испытания, посвященные разработке моделей прогнозирования риска. Для включения в обзор модели должны были содержать как минимум два предиктора и два исхода. Также оценены модели, предсказывающие один исход, но интегрированные в более сложные системы стратификации риска на основе общего набора данных.

Из анализа исключались исследования, не содержавшие достаточно данных о дизайне, построении модели и статистическом анализе, а также исследования, основанные на виртуальных данных. Не включались материалы конференций, неофициальные и дублирующие публикации, диссертации, обзоры и отчеты о клинических случаях.

Всего найдено 2 667 публикаций, 2 658 не соответствовали вышеуказанным критериям отбора и были исключены, в обзор включено 9 работ.

Модели прогнозирования множественных исходов при чрескожных коронарных вмешательствах

BMC2 Risk Score. В исследовании BMC2 разработана предоперационная модель стратификации риска осложнений ЧКВ с использованием данных 107 793 пациентов из реестра Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2), охватывающего 48 больниц в Мичигане в период с апреля 2018 г. по декабрь 2021 г. [8]. Модель XGBoost, основанная на 91 предоперационном факторе, оценивала такие исходы, как смертность, острая почечная недостаточность (ОПН), диализ, инсульт, серьезные кровотечения и необходимость переливания крови. В ходе разработки модель была сокращена до 23 ключевых признаков и протестирована на внешней когорте из 56 583 пациентов

базы данных Cardiac Care Outcomes Assessment Program (33 больницы, Вашингтон). XGBoost показала высокие значения AUC для смертности (0,939, 95% доверительный интервал (ДИ) [0,933–0,946]), ОПН (0,881, 95% ДИ [0,872–0,889]), диализа (0,949, 95% ДИ [0,938–0,961]), переливания крови (0,915, 95% ДИ [0,907–0,923]), кровотечений (0,858, 95% ДИ [0,843–0,872]) и инсульта (0,749, 95% ДИ [0,722–0,777]). Средний возраст участников исследования составил 67 лет, большинство (68,1%) были мужчины. Основные сопутствующие заболевания включали предыдущее ЧКВ (45,0%), аортокоронарное шунтирование (15,8%), табакокурение (64,9%), гипертонию (86,3%), гиперлипидемию (82,5%) и сахарный диабет (41,8%). В 42,2% случаев ЧКВ выполнено в экстренном порядке, основным показанием был острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (22,2%). Внутрибольничная смертность составила 1,85% случаев, ОПН – 2,51%, новая потребность в диализе – 0,44%, инсульт – 0,41%, тяжелое кровотечение – 0,89%, потребность в переливании крови – 2,41%. Важно отметить, что каждый исход оценивается отдельно в течение госпитализации, что позволяет врачам и пациентам принимать более обоснованные клинические решения. Дополнительно доступен онлайн-калькулятор для оценки риска, созданный на основе этой модели: https://shiny.bmc2.org/pci-prediction/.

CART VA Risk Score. Программа VA CART – национальная инициатива, направленная на повышение качества медицинской помощи в лабораториях катетеризации системы здравоохранения ветеранского управления (VA) США [10]. В рамках программы собираются и анализируются данные пациентов перед проведением ЧКВ. На основе этих данных были разработаны несколько онлайн-калькуляторов для оценки рисков кровотечений, нефропатии и смертности, объединенных единым интерфейсом: https://www.va.gov/QUALITYANDPATIENTSAFETY/cart/models.html?goto=mortality. В исследование для разработки модели риска кровотечений включены данные 107 451 процедуры ЧКВ, выполненной в 74 больницах VA с 1 октября 2005 г. по 30 сентября 2019 г. (амбулаторные случаи исключены) [11]. Основным исходом исследования были кровотечение до выписки, определяемое как снижение уровня гемоглобина на ≥ 3 г/дл, необходимость переливания крови или значительное кровотечение. Модель логистической регрессии с эластичной сетью, включавшая 12 переменных, продемонстрировала умеренную дискриминацию (C-индекс 0,756, 95% ДИ [0,749–0,764]). Высокий уровень гемоглобина и использование лучевого доступа снижали риск кровотечений. Частота кровотечений составила 4,86% и чаще наблюдалась у пациентов с повышенным возрастом, низким индексом массы тела, низким уровнем гемоглобина и сопутствующими заболеваниями. Для разработки модели риска смертности включены данные 58 634 процедур ЧКВ, выполненных в 59 больницах VA с 2008 по 2018 г. [12]. Основной конечной точкой исследования была 30-дневная смертность, которая составила 1,7%. Модель CART PCI, включавшая 14 переменных, продемонстрировала высокий C-индекс 0,93 (95% ДИ [0,92–0,94)]), с валидацией 0,87 (95% ДИ [0,83–0,92]). Модель интегрирована в системы VA и позволяет прогнозировать риск в реальном времени. Также разработана модель оценки риска нефропатии, однако оригинальной статьи, содержащей описание ее валидации, не удалось обнаружить. Специфичность выборки, состоящей преимущественно из мужчин-ветеранов, требует осторожного подхода к обобщению результатов и может требовать перекалибровки моделей для их применения в других популяциях.

Mayo PCI Risk Score. Исследование, основанное на данных реестра клиники Мейо, охватило 15 129 пациентов, проходивших ЧКВ с 2000 по 2016 г., и представило две модели стратификации риска (A и B) [13]. Модель A включала как дооперационные, так и ангиографические переменные, в то время как модель B исключала ангиографические данные для оценки предсказательной ценности и использовала только предоперационные факторы. Обе модели, построенные с использованием логистической регрессии и клинически значимых переменных, оценивали внутрибольничную смертность, кровотечения, ОПН и инсульт. Модель A продемонстрировала значения C-статистики в диапазоне от 0,71 до 0,90 (смертность – 0,92, 95% ДИ [0,85–0,96]; кровотечение – 0,70, 95% ДИ [0,66–0,74]; ОПН – 0,77, 95% ДИ [0,72–0,80]; инсульт – 0,71, 95% ДИ [0,34–0,92]). Хотя ангиографические данные улучшили прогнозирование, модель B оказалась почти столь же эффективной, что подчеркивает значимость дооперационных переменных (смертность – 0,90, 95% ДИ [0,82–0,95]; кровотечение – 0,67, 95% ДИ [0,62–0,71]; ОПН – 0,76, 95% ДИ [0,72–0,80]; инсульт – 0,71, 95% ДИ [0,34–0,92]). Дополнительно доступен онлайн-калькулятор для оценки риска, созданный на основе этой модели: https://rtools.mayo.edu/Mayo_PCI_Risk_Score/. Ограничения включают одноцентровой характер исследования и исключение таких факторов, как опыт хирурга и современные технологии стентирования.

NCDR Cath-PCI Risk Score. Реестр NCDR Cath-PCI, поддерживаемый ACC и SCAI, охватывает данные более 1 000 учреждений США, включая характеристики пациентов и клинические исходы [14]. Данные вводятся в сертифицированное ПО и проходят строгий контроль качества. На базе регистра были разработаны несколько моделей риска различных осложнений, связанных с ЧКВ. Эти модели

позволяют оценивать риск кровотечения, острого повреждения почек (нефропатии) и смертности.

Модель риска кровотечения была разработана на основе анализа данных 1 043 759 процедур ЧКВ, выполненных в 1 142 центрах в период с февраля 2008 г. по апрель 2011 г. [15]. Кровотечение после процедуры наблюдалось в 5,8% случаев (60 194). В процессе создания модели использовалась логистическая регрессия с обратным отбором переменных, что позволило выделить 10 ключевых предикторов, включая наиболее значимые – женский пол, шок и спасительное ЧКВ. Нелинейные ассоциации переменных, таких как гемоглобин до процедуры, индекс массы тела и возраст, учитывались через сплайны. Итоговая модель продемонстрировала дискриминацию с С-индексом 0,78 (95% ДИ не указан[1]) в тренировочной выборке и 0,77 (95% ДИ не указан) в тестовой выборке.

Модель риска острого повреждения почек (нефропатии) была разработана на основе данных 947 012 пациентов, перенесших ЧКВ в период с 1 июня 2009 г. по 30 июня 2011 г. [16]. Изучались предикторы ОПН, известные до ЧКВ. Контрастное вещество не включалось в анализ из-за неопределенности объема. Средний возраст пациентов – 64,8 года, 67% – мужчины. ОПН развилось у 7,1% пациентов, а ОПН-Д – у 0,3%. Окончательные модели включали 11 предикторов для ОПН (С-индекс 0,713, 95% ДИ [0,709–0,717]) и 6 для ОПН-Д (С-индекс 0,88, 95% ДИ не указан). Основные предикторы: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, кардиогенный шок, хроническая болезнь почек. Калькулятор доступен по ссылке: https://qxmd.com/calculate/calculator_386/ncdr-aki-and-dialysis-risk-after-pci.

Модель риска смертности была разработана с использованием данных 1 208 137 пациентов, перенесших ЧКВ в 1 253 центрах с 1 июля 2009 г. по 30 июня 2011 г. [17]. Средний возраст участников составил 65 лет, 33% из них были женщины, 36% – диабетики, 40% имели предшествующие ЧКВ. Для анализа были использованы три типа моделей логистической регрессии с обратным отбором переменных: полная модель, модель до катетеризации (без ангиографических данных) и ограниченная модель (с упрощенным набором переменных). В обновленную версию модели смертности были включены такие переменные, как хроническая окклюзия и тромбоз стента. Все три модели продемонстрировали высокую прогностическую точность с С-индексом более 0,925 (0,930, 0,928, 0,925; 95% ДИ не указан) и хорошую калибровку по всему диапазону рисков.

The Japan Cardiovascular Database-Keio Interhospital Cardiovascular Studies (JCD-KiCS). Исследование, основанное на данных реестра The Japan Cardiovascular Database-Keio Interhospital Cardiovascular Studies (JCD-KiCS), созданного синхронно с регистром NCDR, охватило 22 958 пациентов, перенесших ЧКВ с 2008 по 2020 г., и представило две модели: логистической регрессии и XGBoost [18]. В логистической регрессии использовались категоризированные переменные исходных моделей NCDR-CathPCI, тогда как в XGB применялись те же переменные, но в непрерывной форме. Пациенты, в основном мужчины, имели средний возраст 70 лет и индекс массы тела 24,0, из них 55,4% страдали стабильной ишемической болезнью сердца, а 58,6% перенесли плановое ЧКВ. Распространенность ОПН, кровотечений и внутрибольничной смертности составила 9,6, 7,8 и 2,3% соответственно. Модель логистической регрессии продемонстрировала хорошую дискриминацию: С-индекс составил 0,83 для ОПН (95% ДИ [0,81–0,85]), 0,75 для кровотечений (95% ДИ [0,73–0,78]) и 0,95 для внутрибольничной смертности (95% ДИ [0,94–0,97]). XGB улучшила дискриминацию для ОПН (С-индекс 0,84, 95% ДИ [0,82–0,86]) и кровотечений (С-индекс 0,79, 95% ДИ [0,76–0,81]).

Японский регистр PCI показал, что исходные показатели риска NCDR CathPCI эффективно прогнозируют частоту различных исходов в Японии с высокой точностью в отношении дискриминации и калибровки. В сравнении с этими показателями модель XGB продемонстрировала немногим лучшие результаты, но в некоторых случаях ухудшила калибровку, особенно для внутрибольничной смертности. Модель XGB переоценила риск внутрибольничной смертности у пациентов с низким риском, что могло бы привести к необоснованным отказам от процедуры. Причиной такой переоценки, вероятно, являются низкие показатели событий в этой группе: среди пациентов с низким риском не было случаев внутрибольничной смертности. Несбалансированные данные остаются проблемой для моделей машинного обучения, так как они склонны придавать большее значение классу большинства, что смещает калибровку.

National Inpatient Sample Risk Score. В данном исследовании было проанализировано 1 815 595 случаев госпитализации пациентов старше 18 лет, которым проводилось ЧКВ в период с 2016 по 2019 г. [19]. Для отбора признаков применялась несупервизированная методика, основанная на супервизированных алгоритмах, реализованная с использованием библиотеки FRUFS. Это позволило сократить число исходных признаков с 361 до 101 и создать мультизадачную модель машинного обучения для предсказания семи возможных исходов, включая смерть, инсульт, кровотечение и их комбинации. Средний возраст пациентов составил 65 лет. Среди

[1] В оригинальном исследовании авторы не представили данные для расчета доверительного интервала.

всех случаев госпитализаций в 98 180 достигнуты конечные точки исследования: 42 820 случаев завершились смертью, 27 900 – крупными кровотечениями, 17 390 – ишемическим инсультом. Комбинированные исходы были зафиксированы в 9 300 случаях, а 770 пациентов испытали одновременное возникновение трех неблагоприятных событий: смерти, крупного кровотечения и ишемического инсульта. Пациенты с такими исходами были старше, чаще госпитализировались в выходные дни, среди них преобладали женщины и представители негроидной расы.

Для оценки точности моделей (логистическая регрессия, SVM, наивный байесовский классификатор, случайный лес, XGBoost) была использована отдельная валидационная когорта, калибровка осуществлялась с помощью изотонического подхода и метода Платта. Оценка качества калибровки проводилась с использованием калибровочных кривых и ожидаемой ошибки калибровки (ECE); модель с наименьшим ECE была признана наиболее корректной. Важность признаков оценивалась с помощью значений SHapley Additive exPlanations (SHAP). Модель XGBoost продемонстрировала наилучшие результаты с AUC 0,86 (95% ДИ [0,85–0,87]), превзойдя традиционные методы. Среди наиболее значимых признаков оказались индекс коморбидности по Эликсхаузеру, почечная недостаточность, анамнез сердечных заболеваний, возраст и пол. Было разработано веб-приложение для прогнозирования риска по восьми исходам, которое может быть интегрировано в системы электронных медицинских записей. Код доступен на GitHub, однако модель и приложение не опубликованы в открытом доступе в связи с рисками повторной идентификации пациентов и вопросами авторского права [20].

Точность прогнозов: роль моделей и факторов. Анализ показал, что модели JCD-KiCS и BMC2 Risk Score при использовании алгоритма XGBoost обеспечивают высокую точность и устойчивость предсказаний для ряда клинических исходов. Например, для риска кровотечений модель JCD-KiCS с XGBoost достигла C-индекса 0,79 (95% ДИ [0,76, 0,81]), а модель BMC2 Risk Score с тем же алгоритмом обеспечила AUC 0,89 (95% ДИ [0,87, 0,91]), что подтверждает ее высокий потенциал для классификации. Самые узкие доверительные интервалы (0,04) были у модели BMC2 Risk Score, что указывает на стабильность и надежность прогнозов. Для исхода «смерть» модель JCD-KiCS с XGBoost демонстрировала наивысший C-индекс 0,96 (95% ДИ [0,94–0,97]), а BMC2 Risk Score с XGBoost – максимальное значение AUC 0,93 (95% ДИ [0,92–0,94]) с узкими доверительными интервалами (0,02).

Для исхода «острая почечная недостаточность» модель JCD-KiCS с XGBoost показала C-индекс 0,84 (95% ДИ [0,82, 0,86]), а BMC2 Risk Score продемонстрировала максимальный AUC 0,89 (95% ДИ [0,88, 0,90]). В исходе «инсульт» наибольший AUC (0,92, 95% ДИ не указан) показала модель National Inpatient Sample с алгоритмом SVM.

Анализ влияния таких факторов, как размер выборки, частота события и число предикторов, показал умеренные, но значимые корреляции с метриками (табл. 1). Например, для кровотечений и смертности увеличение размера выборки не влияло на C-индекс, но умеренно снижало AUC. В случае острой почечной недостаточности размер выборки положительно коррелировал с AUC (0,95), вероятно, благодаря улучшению предсказательной способности модели. Частота события положительно коррелировала с C-индексом для кровотечений (0,76) и почечной недостаточности (0,77), тогда как для AUC это влияние было менее выраженным.

Количество предикторов отрицательно коррелировало с C-индексом для кровотечений (–0,85) и почечной недостаточности (–0,82), что указывает на возможное снижение устойчивости моделей при увеличении числа факторов. В то же время для инсульта увеличение числа предикторов положительно коррелировало с AUC (0,72), улучшая точность модели. Наибольшие значения C-индекса для кровотечений и смертности наблюдались при разделении выборки 75/25, а для AUC – при разделении 60/40, что подтверждает значимость подбора подходящей стратегии разделения выборки (табл. 2).

Таким образом, данные анализа подчеркивают важность выбора модели, алгоритма и конфигурации факторов для оптимального прогнозирования различных клинических исходов. Результаты анализа подчеркивают значительные преимущества моделей JCD-KiCS и BMC2 Risk Score, особенно при использовании алгоритма XGBoost, который обеспечивает наилучшие дискриминационные свойства, высокие значения AUC и узкие доверительные интервалы по широкому спектру клинических исходов.

Кроме того, для повышения качества прогнозов и надежности моделей необходимо учитывать особенности медицинских данных. Во-первых, данные для обучения часто собираются на протяжении длительного времени или из разных медицинских центров, что создает различия в подходах к лечению и используемых диагностических инструментах. Важно применять модели, которые учитывают эти вариации и способны распознавать значимые предикторы, даже если они встречаются нечасто. Во-вторых, медицинские данные отличаются высокой сложностью и многокомпонентностью, охваты-

вая демографические, антропометрические, анатомические и физиологические показатели. Избыточность данных может привести к переобучению и снижению точности моделей, а также к проблемам мультиколлинеарности. Высокая размерность данных увеличивает требования к вычислительным ресурсам и усложняет построение эффективных моделей. В-третьих, медицинские данные часто не сбалансированы по классам, что ведет к смещению модели в сторону более распространенных исходов. Использование методов синтетической выборки не всегда оказывается эффективным и может ухудшить качество предсказаний, снижая способность модели к обобщению. В-четвертых, для надежности прогнозов модели должны проходить внешнюю валидацию на независимых группах пациентов. Это сложнее при большом числе признаков, поэтому важно определять наиболее значимые для упрощения модели. Однако определение значимых признаков также связано с интерпретируемостью, что не всегда легко, особенно в случае сложных моделей из-за нелинейных взаимосвязей. В таких случаях предпочтение клиницистом отдается более простой и интерпретируемой модели, если ее точность близка к сложной. Наконец, неполнота данных является важным ограничением в меди-

Таблица 1. Влияние основных факторов на дискриминационные показатели (C-индекс и AUC) при прогнозировании различных клинических исходов
Table 1. Influence of key factors on the discriminative metrics (C-index and AUC) in predicting various clinical outcomes

Метрика и событие / Metric and event		Фактор / Factor	Корреляция / Correlation	Регрессия / Regression	p
Кровотечение / Bleeding	C-index	Размер выборки / Sample size	0,046	0,94	3,3e–09
		Частота события / Event frequency	0,76	0,14	1,5e–02
		Число предикторов / Number of predictors	–0,85	0,06	–9,0e–03
	AUC	Размер выборки / Sample size	–0,71	0,12	–3,8e–08
		Частота события / Event frequency	–0,71	0,12	–1,06e–01
		Число предикторов / Number of predictors	–0,71	0,12	–8,3e–04
Смерть / Death	C-index	Размер выборки / Sample size	0,06	0,89	2,1e–09
		Частота события / Event frequency	0,44	0,29	1,5e–02
		Число предикторов / Number of predictors	–0,62	0,18	–6,0e–03
	AUC	Размер выборки / Sample size	–0,71	0,08	–1,4e–08
		Частота события / Event frequency	–0,51	0,15	–3,6e–02
		Число предикторов / Number of predictors	–0,38	0,30	–2,0e–03
ОПН / AKI	C-index	Размер выборки / Sample size	–0,64	0,17	–5,9e–06
		Частота события / Event frequency	0,77	0,12	1,2e–02
		Число предикторов / Number of predictors	–0,82	0,08	–1,0e–02
	AUC	Размер выборки / Sample size	0,95	0,003	1,4e–06
		Частота события / Event frequency	–0,71	0,11	–8,0e–02
		Число предикторов / Number of predictors	–0,5	0,3	–4,0e–03
Инсульт / Stroke	AUC	Размер выборки / Sample size	–0,42	0,27	–4,4e–08
		Частота события / Event frequency	–0,34	0,41	–2,1e–02
		Число предикторов / Number of predictors	0,72	0,11	1,5e–0

Примечание: *здесь и далее в табл. 2: ОПН – острая почечная недостаточность; AUC – площадь под ROC-кривой; C-index – индекс соответствия (C-индекс).*
Note: *here and then in Table 2: AKI – acute kidney injury; AUC – area under the ROC curve; C-index – concordance index.*

Таблица 2. Сравнение C-индекса и AUC при различных стратегиях разделения выборки для прогнозирования клинических исходов
Table 2. Comparison of C-index and AUC with different data splitting strategies in predicting clinical outcomes

Разделение выборки / Data Splitting	Кровотечение / Bleeding		Смерть / Death		ОПН / AKI		Инсульт / Stroke	
	C-index	AUC	C-index	AUC	C-index	AUC	C-index	AUC
60/40	–	0,87	0,93	0,93	–	0,89	–	0,78
70/30	0,7	–	–	–	0,74	–	0,71	–
75/25	0,77	–	0,96	–	0,84	–	–	–
80/20	0,75	0,81	0,95	0,8	–	–	0,70	0,76

цинских исследованиях из-за длительного периода сбора и высокой стоимости и/или недоступности технологий. Тщательная предобработка данных и использование моделей, способных работать с пропусками, без необходимости их заполнения, повышают точность и надежность прогнозов.

В этом контексте использование ансамблевых моделей, заявленных в статье (случайный лес, градиентный бустинг), тоже имеет преимущества, так как отсутствуют обязательные требования в импутации пропусков, что снижает роль решения исследователя в смещении важных характеристик. Также отсутствуют требования к устранению мультиколлинеарности, что более полно отражает весь пул признаков и помогает обнаруживать новые редкие, но значимые предикторы. Это становится доступным как за счет сохранения пула признаков, так и из-за заложенной способности ансамблевых моделей к обнаружению нелинейных зависимостей. Последнее может стать проблемой в интерпретации окончательной модели, однако современные алгоритмы, такие как метод SHAP, помогают выявить важные признаки и оценить их направленность и силу влияния. Также важным ограничением ансамблевых моделей остается их склонность к переобучению, что особенно актуально в условиях малой выборки и непропорционально большого количества признаков – частой особенности медицинских данных. Это сопряжено с другой проблемой – дисбалансом классов, который остается критической точкой для любого алгоритма. Увеличение выборки остается основным решением последних двух проблем.

Обсуждение

В обзоре представлены шесть ключевых моделей оценки риска, одновременно учитывающих несколько исходов. Установлено, что врачи редко используют шкалы для оценки рисков из-за их сложности или неудобства [21]. Одной из возможных причин этого является отсутствие надежных валидизированных моделей для одновременной оценки нескольких исходов без необходимости обобщать оценки, сделанные с использованием нескольких отдельных моделей с разным набором переменных. В результате основными инструментами прогнозирования остаются шкалы, оценивающие риск универсальных, но малоспецифичных исходов в виде смерти от всех причин или композитного события серьезных осложнений, которые к тому же слабо отражают современную клиническую практику, например GRACE и SYNTAX [22, 23]. В ряде исследований продемонстрирована их низкая дискриминационную способность [24, 25]. Кроме того, целесообразность использования шкал, основанных преимущественно на анатомических переменных, после полной реваскуляризации, когда ожидается минимальное влияние анатомии на последующие исходы, остается под вопросом [26]. В крупном ретроспективном одноцентровом исследовании эффективности пяти риск-баллов среди когорты последовательных пациентов, достигших полной реваскуляризации после ЧКВ, ни один из баллов не продемонстрировал полезной дискриминации для MACCE. В проспективном исследовании 2016–2017 гг. шкалы GRACE, ACEF, SYNTAX II 2020 и TIMI были сравнены с моделью машинного обучения CatBoost для предсказания многовариантной классификации, включая внутрибольничную смертность, трехлетнюю смертность вне больницы и выживание более 3 лет [27]. CatBoost показала значительно более высокую эффективность в предсказании трехлетней выживаемости с AUC-ROC 0,854 (95% ДИ [0,835–0,875]) для общей смертности и 0,886 (95% ДИ [0,867–0,901]) для сердечно-сосудистой смертности. Таким образом, машинное обучение представляет собой многообещающий инструмент.

В ходе обзора было отмечено, что лишь три инструмента оценивают риски на основании единого набора переменных: BMC2 Risk Score, Mayo PCI Risk Score и National Inpatient Sample Risk Score. Примечательно, что два из них были созданы с использованием современной модели градиентного бустинга – XGBoost, вероятно благодаря ее способности выявлять сложные нелинейные взаимосвязи [6]. Хотя инструменты CART VA Risk Score, NCDR Cath-PCI Risk Score и The Japan Cardiovascular Database-Keio Interhospital Cardiovascular Studies (JCD-KiCS) оценивали каждый исход отдельно, они имели общие характеристики, такие как интерфейс (например, CART VA Risk Score) и исследуемую популяцию, что послужило основанием для их включения в данный обзор. Кроме того, только три модели имели общедоступные веб-сайты – BMC2 Risk Score, Mayo PCI Risk Score и CART VA Risk Score, что свидетельствует об их стремлении к широкому использованию и существенно упрощает их применение. С учетом того, что BMC2 Risk Score и Mayo PCI Risk Score также используют единый набор переменных для предсказания исходов, это делает их привлекательными инструментами для дальнейших исследований по внешней валидации.

Только шкала NCDR Cath-PCI Risk Score прошла надежную внешнюю валидацию на различных популяциях пациентов: американской, европейской и азиатской [28–30]. Дискриминационная способность моделей сопоставима с исходными исследованиями, однако калибровка показала значительные отклонения, особенно у пациентов с высоким риском, что подтверждает необходимость адаптации моделей к современным данным и условиям, включая калибровку на новых когортных данных. Исследование The Japan Cardiovascular

Database-Keio Interhospital Cardiovascular Studies (JCD-KiCS) фактически является примером внешней валидации.

Внешняя валидация остается краеугольным камнем для моделей прогнозирования. В систематическом обзоре практичность многих моделей была поставлена под сомнение из-за отсутствия внешней валидации и методологических недостатков [31]. Последнее объясняется высоким риском необъективности: ретроспективный дизайн исследований, отсутствие «ослепления» при оценке предикторов или исходов, неоправданная категоризация и определение исходов, недостаточный размер выборки, неправильные методы внутренней валидации и некорректное обращение с недостающими данными.

Помимо отсутствия внешней валидации, другим существенным ограничением современных моделей является характер данных, на которых они разработаны. Зачастую используются либо административные базы данных страховых заявлений, собираемые преимущественно для целей возмещения расходов, либо регистры, формируемые главным образом для исследовательских целей и оценки качества медицинской помощи. Например, National Inpatient Sample (NIS) – база данных стационарных пациентов в США, собираемая в рамках проекта Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) [32]. NIS предоставляет всестороннюю информацию о госпитализациях, включая диагнозы, процедуры, стоимость лечения и демографические данные пациентов, однако лабораторные и инструментальные показатели не включены.

S. Shoji и соавт. оценили эффективность моделей прогнозирования риска для пациентов, перенесших ЧКВ, на основе данных страховых заявлений и клинических регистров. В исследование было включено 43 095 пациентов, разделенных на когорты с острым коронарным синдромом и хронической ишемической болезнью сердца [33]. Авторы пришли к выводу, что модели, включающие данные регистров, превосходят модели, основанные только на данных страховых заявлений, по точности предсказания внутрибольничной смертности и кровотечений. Объединение данных страховых заявлений и клинических регистров обеспечило более точные прогнозы с С-индексом до 0,83 (95% ДИ [0,79–0,86]).

Кроме того, формальный подход к кодированию исходов может быть серьезным препятствием для использования моделей, разработанных исключительно на основе административных данных. Например, такие распространенные исходы, как 30-дневная или перипроцедурная смертность, могут не быть следствием самого вмешательства. Анализ перипроцедурной смертности крупной когорты пациентов, охватившей несколько центров в системе здравоохранения США за последнее десятилетие, показал, что меньшая часть смертей связана непосредственно с процедурой [34]. Это демонстрирует значительные проблемы при использовании смертности в качестве суррогатного показателя качества вмешательства. Большинство смертей имели недифференцированную причину (59%), в меньшем количестве случаев смерть была связана с сердечно-сосудистыми причинами (28%), и лишь небольшая доля смертей была непосредственно связана с ЧКВ (8%).

С точки зрения объема данных все представленные инструменты обладают значительным количеством наблюдений – от 15 129 до 1 815 595 случаев госпитализации, причем ряд баз данных собраны из нескольких центров. Это критически важно в условиях предвзятости моделей к непредставленной популяции и типичной проблемы медицинских данных – несбалансированности классов, когда количество случаев с исходами кратно меньше числа наблюдений без событий [35]. Это является существенной проблемой для современных алгоритмов МО, которые склонны к переобучению, в отличие от традиционной логистической регрессии. Частично это отмечено в исследовании The Japan Cardiovascular Database-Keio Interhospital Cardiovascular Studies (JCD-KiCS). Проблема несбалансированных данных в моделях МО заключается в том, что методы, ориентированные на общую точность, часто игнорируют малочисленный класс, что приводит к его низкой распознаваемости, несмотря на высокую общую точность. Метод синтетической избыточной выборки меньшинства (SMOTE), часто применяемый в таких случаях, доказал эффективность в различных областях, включая клинические исследования, однако он не устраняет дилемму использования синтетических данных, которая была особо подчеркнута в последнем обзоре журнала Nature [36, 37].

Большой объем данных в представленных работах также обусловлен длительным накоплением данных, а следовательно, включением разных этапов ЧКВ: использование голометаллических стентов, отсутствие доминирования лучевого доступа, крайне низкая распространенность внутрикоронарной визуализации и дополнительных процедур, таких как атерэктомия. Между тем сложность поражения коронарного русла меняется вместе с расширением показаний для ЧКВ. Это обнажает другую проблему: недопредставленность пациентов с высокорисковым ЧКВ и сложными поражениями коронарного русла, которые имеют большую потребность в прогнозировании исходов для планирования процедур. Например, более тяжелое поражение коронарного русла приводит к увеличению объема контрастного вещества, что линейно повышает риски нефропатии. Однако существует пара-

докс, когда меры профилактики не применяются у пациентов с самым высоким риском [38]. Это подчеркивает особую важность инструментов прогнозирования. Хотя существуют опасения, что включение высокорисковых пациентов может смещать модели, M. Tacey и соавт. показали, что предсказательная точность модели 30-дневной смертности, включающей всех пациентов, сопоставима с моделью, исключающей случаи с высоким риском [39]. Таким образом, возможно, не следует исключать ряд предикторов, которые могут выявить новые связи и улучшить общее качество прогнозирования. Этот подход во всех смыслах лучше реализуется в моделях МО, которые показали способность учитывать тяжесть состояния.

Необходимо отметить, что модели, рассмотренные в обзоре, отражают тенденцию более взвешенного принятия решений о реваскуляризации на основе оценки индивидуального соотношения риска и пользы выполнения ЧКВ, индивидуальной оптимизации процедуры (например, уменьшение объема используемого контраста, механическая поддержка кровообращения и т. д.), послеоперационного ведения (контроль функции почек, сократительной функции сердца и т. д.). Точность прогнозирования рисков ЧКВ можно существенно повысить с помощью дополнительного учета интраоперационных факторов, например длины стентирования, степени раскрытия стента, наличия остаточного транс-стенотического градиента, дефектов имплантации стента (краевые диссекции коронарной артерии, мальаппозиция, протрузия). Доказано значимое влияние многих интраоперационных факторов, например недораскрытия стента, краевой диссекции, протрузии, на риск неблагоприятных исходов ЧКВ, в том числе смертности, за счет повторных сердечно-сосудистых событий [40]. Таким образом, современные инструменты оценки риска также должны учитывать интраоперационные факторы, модифицирующие эффекты вмешательства, в том числе, риск осложнений/неблагоприятных исходов.

Актуальность этого вопроса возросла с внедрением в практику методов оценки физиологии и анатомии коронарных артерий, которые выполняются непосредственно до основных манипуляций, а также могут быть использованы после в качестве контроля, что существенно расширяет возможности. В исследовании на основе международного регистра Post PCI FFR, включавшем данные 2 200 пациентов из четырех регистров Кореи, Китая и Японии, оценивался риск несостоятельности целевой артерии после имплантации стентов с лекарственным покрытием второго поколения [41]. Выявлено, что снижение фракционного резерва кровотока после стентирования ассоциируется с повышенным риском несостоятельности целевой артерии, особенно в группе с короткими стентами. Поскольку фракционный резерв кровотока после стентирования отражает физиологическую нагрузку на стеноз как в стентированных, так и в нестентированных сегментах, его учет может улучшить точность прогнозирования риска, особенно если модель риска будет учитывать факторы, виляющие на резерв, например артериальную гипертонию [42]. Градиент фракционного резерва кровотока через стент и отношение градиента к длине применяли для предсказания оптимального раскрытия стента по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [43]. Отмечено, что клинические события для этого предиктора были в основном связаны с поражением целевой области (инфаркт миокарда и кардиоренальный синдром), что делает этот предиктор полезным для прогнозирования событий «по сегменту» коронарной артерии. Классификация Medina, угол бифуркации, диаметр стента показали себя важными предикторами, поскольку вмешательства на бифуркационых поражениях составляют около 20% всех ЧКВ [44–46]. Эти примеры кандидатов-переменных могут улучшить интраоперационную диагностику событий, однако выбор значительно шире ввиду рутинного внедрения новых методов инвазивной диагностики.

Теоретически строение стенки и характер просвета коронарной артерии могут заблаговременно предсказать вероятность краевой диссекции, что может повлиять на ход процедуры. Однако моделей, предсказывающих такие исходы, практически нет. Существуют единичные модели, нацеленные на прогнозирование специфических, целенаправленных вмешательств, таких как лечение хронической окклюзии или вмешательства на бифуркации [47, 48]. Кроме предсказания исходов МО может использоваться для выбора стратегии вмешательства. Так, L. Jie и соавт. с использованием МО обнаружили, что возраст и фракция выброса левого желудочка могут помочь в выборе метода реваскуляризации и оценке риска смерти для пациентов с трехсосудистым поражением коронарного русла с показателем SYNTAX ≥ 23 баллов [49].

Таким образом, МО является многообещающей стратегией для предсказания исходов. Потенциал МО слабо раскрыт в прогнозировании осложнений интраоперационных событий, хотя методы современной диагностики, такие как моментальный и фракционный резерв кровотока, оптическая когерентная томография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, обладают высоким разрешением и низкой межоператорской вариабельностью, что делает получение маркеров более надежным. Это повышает общее качество данных, которое столь же важно, как и объем данных, следуя известной поговорке в машинном обучении «мусор входит – мусор выходит».

Заключение

Количество моделей для прогнозирования множественных исходов при чрескожных коронарных вмешательствах ограничено. Лишь небольшая часть этих моделей включает единый набор данных, причем чаще всего это модели машинного обучения. Несмотря на широкий спектр методов машинного обучения, в представленном нами обзоре определена только одна модель – XGBoost, что, вероятно, отражает ее эффективность при анализе медицинских данных. Высокая точность этих моделей, даже при использовании единого набора данных, подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этой области. Естественным расширением методологии является включение в модели данных внутрисосудистой визуализации и инвазивной физиологии.

Конфликт интересов

А.А. Гороховский заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Е. Пекарский заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Баев заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Г. Тарасов заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Суслов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Гергерт заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.И. Богданов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.М. Султанов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Гороховский Алексей Александрович, младший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3909-9282

Пекарский Станислав Евгеньевич, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4008-4021

Баев Андрей Евгеньевич, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8163-1618

Тарасов Михаил Георгиевич, младший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5263-9488

Суслов Иван Владимирович, младший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0288-4191

Гергерт Егор Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9464-3354

Author Information Form

Gorokhovsky Alexey A., Junior Researcher at the Laboratory of Image-guided Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, a branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3909-9282

Pekarskiy Stanislav E., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Image-guided Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, a branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4008-4021

Baev Andrey E., PhD, Head of the Laboratory of Image-guided Endovascular Diagnostics and Treatment at the Cardiology Research Institute, a branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8163-1618

Tarasov Mikhail G., Junior Researcher at the Laboratory of Image-guided Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, a branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5263-9488

Suslov Ivan V., Junior Researcher at the Laboratory of Image-guided Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, a branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0288-4191

Gergert Egor S., Junior Researcher at the Laboratory of Image-guided Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, a branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9464-3354

Богданов Юрий Игоревич, научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2939-6291

Султанов Сыргак Мавланович, младший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1569-2914

Bogdanov Yuri I., Junior Researcher at the Laboratory of Image-guided Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, a branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center" of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2939-6291

Sultanov Syrgak M., Junior Researcher at the Laboratory of Image-guided Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, a branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center" of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1569-2914

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Canfield J., Totary-Jain H. 40 years of percutaneous coronary intervention: history and future directions. J Pers Med. 2018;8(4):33. doi: 10.3390/jpm8040033.

2. Amin A.P., Salisbury A.C., McCullough P.A., Gosch K., Spertus J.A., Venkitachalam L., Stolker J.M., Parikh C.R., Masoudi F.A., Jones P.G., Kosiborod M. Trends in the incidence of acute kidney injury in patients hospitalized with acute myocardial infarction. Arch Intern Med. 2012;172(3):246-53. doi: 10.1001/archinternmed.2011.1202.

3. Subherwal S., Peterson E.D., Dai D., Thomas L., Messenger J.C., Xian Y., Brindis R.G., Feldman D.N., Senter S., Klein L.W., Marso S.P., Roe M.T., Rao S.V. Temporal trends in and factors associated with bleeding complications among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data CathPCI Registry. J Am Coll Cardiol. 2012;59(21):1861-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.045.

4. Murali S., Vogrin S., Noaman S., Dinh D.T., Brennan A.L., Lefkovits J., Reid C.M., Cox N., Chan W. Bleeding severity in percutaneous coronary intervention (PCI) and its impact on short-term clinical outcomes. J Clin Med. 2020;9(5):1426. doi: 10.3390/jcm9051426.

5. Deo R.C. Machine learning in medicine. Circulation. 2015;132(20):1920-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593.

6. Chen T., Guestrin C. XGBoost: a scalable tree boosting system. In: Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining. New York (NY): Association for Computing Machinery; 2016. p. 785–94.

7. Ninomiya K., Kageyama S., Garg S., Masuda S., Kotoku N., Revaiah P.C., O'Leary N., Onuma Y., Serruys P.W.; SYNTAX Extended Survival Investigators. Can machine learning unravel unsuspected, clinically important factors predictive of long-term mortality in complex coronary artery disease? A call for 'big data'. Eur Heart J Digit Health. 2023;4(3):275-278. doi: 10.1093/ehjdh/ztad014.

8. Hamilton D.E., Albright J., Seth M., Painter I., Maynard C., Hira R.S., Sukul D., Gurm H.S. Merging machine learning and patient preference: a novel tool for risk prediction of percutaneous coronary interventions. Eur Heart J. 2024;45(8):601-609. doi: 10.1093/eurheartj/ehad836.

9. Galimzhanov A., Matetic A., Tenekecioglu E., Mamas M.A. Prediction of clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: machine-learning analysis of the National Inpatient Sample. Int J Cardiol. 2023;392:131339. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131339.

10. Clinical Assessment Reporting and Tracking System for Cath Labs (CART-CL). VA Health Services Research & Development. Available from: https://www.hsrd.research.va.gov/impacts/cart-cl.cfm. (Accessed 2024 Sep 23).

11. Doll J.A., O'Donnell C.I., Plomondon M.E., Waldo S.W. Development and Implementation of an In-Hospital Bleeding Risk Model for Percutaneous Coronary Intervention. Cardiovasc Revasc Med. 2021;28:20-24. doi: 10.1016/j.carrev.2020.07.033.

12. Doll J.A., O'Donnell C.I., Plomondon M.E., Waldo S.W. Contemporary Clinical and Coronary Anatomic Risk Model for 30-Day Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. Circ Cardiovasc Interv. 2021;14(12):e010863. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010863.

13. Singh M., Gulati R., Lewis B.R., Zhou Z., Alkhouli M., Friedman P., Bell M.R. Multimorbidity and Mortality Models to Predict Complications Following Percutaneous Coronary Interventions. Circ Cardiovasc Interv. 2022;15(7):e011540. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011540.

14. Moussa I., Hermann A., Messenger J.C., Dehmer G.J., Weaver W.D., Rumsfeld J.S., Masoudi .FA. The NCDR CathPCI Registry: a US national perspective on care and outcomes for percutaneous coronary intervention. Heart. 2013;99(5):297-303. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303379.

15. Rao S.V., McCoy L.A., Spertus J.A., Krone R.J., Singh M., Fitzgerald S., Peterson E.D. An updated bleeding model to predict the risk of post-procedure bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a report using an expanded bleeding definition from the National Cardiovascular Data Registry CathPCI Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(9):897-904. doi: 10.1016/j.jcin.2013.04.016.

16. Tsai T.T., Patel U.D., Chang T.I., Kennedy K.F., Masoudi F.A., Matheny M.E., Kosiborod M., Amin A.P., Weintraub W.S., Curtis J.P., Messenger J.C., Rumsfeld J.S., Spertus J.A. Validated contemporary risk model of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI Registry. J Am Heart Assoc. 2014;3(6):e001380. doi: 10.1161/JAHA.114.001380.

17. Brennan J.M., Curtis J.P., Dai D., Fitzgerald S., Khandelwal A.K., Spertus J.A., Rao S.V., Singh M., Shaw R.E., Ho K.K., Krone R.J., Weintraub W.S., Weaver W.D., Peterson E.D.; National Cardiovascular Data Registry. Enhanced mortality risk prediction with a focus on high-risk percutaneous coronary intervention: results from 1,208,137 procedures in the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(8):790-799. doi: 10.1016/j.jcin.2013.03.020.

18. Niimi N., Shiraishi Y., Sawano M., Ikemura N., Inohara T., Ueda I., Fukuda K., Kohsaka S. Machine learning models for prediction of adverse events after percutaneous coronary intervention. Sci Rep. 2022;12(1):6262. doi: 10.1038/s41598-022-10346-1.

19. Galimzhanov A., Matetic A., Tenekecioglu E., Mamas M.A. Prediction of clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: Machine-learning analysis of the National Inpatient Sample. Int J Cardiol. 2023;392:131339. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131339.

20. Akhmetzhan. Prediction of clinical outcomes after percutaneous coronary intervention (NIS). GitHub. Available at: https://github.com/Akhmetzhan/Prediction_of_clinical_outcomes_after_percutaneous_coronary_intervention_NIS. (Accessed September 23, 2024).

21. Shillinglaw B., Viera A.J., Edwards T., Simpson R., Sheridan S.L. Use of global coronary heart disease risk assessment in practice: a cross-sectional survey of a sample of U.S. physicians. BMC Health Serv Res. 2012;12:20. doi: 10.1186/1472-6963-12-20.

22. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H., Pieper K.S., Goldberg R.J., Van de Werf F., Goodman S.G., Granger C.B. et al.; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. JAMA. 2004;291(22):2727-33. doi: 10.1001/jama.291.22.2727.

23. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P., Morice M.C., Colombo A., Dawkins,. van den Brand M., Van Dyck N., Russell M.E., Mohr F.W., Serruys P.W. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention. 2005;1(2):219-27.

24. Gerber Y., Weston S.A., Enriquez-Sarano M., Jaffe A.S., Manemann S.M., Jiang R., Roger V.L. Contemporary Risk Stratification After Myocardial Infarction in the Community: Performance of Scores and Incremental Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2. J Am Heart Assoc. 2017;6(10):e005958. doi: 10.1161/JAHA.117.005958.

25. He C., Song Y., Wang C.S., Yao Y., Tang X.F., Zhao X.Y., Gao R.L., Yang Y.J., Xu B., Yuan J.Q. Prognostic Value of the Clinical SYNTAX Score on 2-Year Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. Am J Cardiol. 2017;119(10):1493-1499. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.02.031.

26. Zhang D., Yan R., Gao G., Wang H., Fu R., Li J., Yin D., Zhu C., Feng L., Song W., Xu B., Dou K., Yang Y. Validating the Performance of 5 Risk Scores for Major Adverse Cardiac Events in Patients Who Achieved Complete Revascularization After Percutaneous Coronary Intervention. Can J Cardiol. 2019;35(8):1058-1068. doi: 10.1016/j.cjca.2019.02.017.

27. Călburean P.A., Grebenișan P., Nistor I.A., Pal K., Vacariu V., Drincal R.K., Țepes O., Bârlea I., Șuș I. et al. Prediction of 3-year all-cause and cardiovascular cause mortality in a prospective percutaneous coronary intervention registry: Machine learning model outperforms conventional clinical risk scores. Atherosclerosis. 2022;350:33-40. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.028.

28. Wolff G., Lin Y., Quade J., Bader S., Kosejian L., Brockmeyer M., Karathanos A., Parco C. et al. Validation of National Cardiovascular Data Registry risk models for mortality, bleeding and acute kidney injury in interventional cardiology at a German Heart Center. Clin Res Cardiol. 2020;109(2):235-245. doi: 10.1007/s00392-019-01506-x.

29. Agasthi P., Chao C.J., Wang P., Yang E.H., Arsanjani R. National Cardiovascular Data Registry Model Predicts Long-Term Mortality in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. Cardiology. 2021;146(3):311-314. doi: 10.1159/000512419.

30. Kohsaka S., Miyata H., Ueda I., Masoudi F.A., Peterson E.D., Maekawa Y., Kawamura A., Fukuda K., Roe M.T., Rumsfeld J.S.; JCD-KiCS and NCDR. An international comparison of patients undergoing percutaneous coronary intervention: A collaborative study of the National Cardiovascular Data Registry (NCDR) and Japan Cardiovascular Database-Keio interhospital Cardiovascular Studies (JCD-KiCS). Am Heart J. 2015;170(6):1077-85. doi: 10.1016/j.ahj.2015.09.017.

31. Deng W., Wang D., Wan Y., Lai S., Ding Y., Wang X. Prediction models for major adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention: a systematic review. Front Cardiovasc Med. 2024;10:1287434. doi: 10.3389/fcvm.2023.1287434.

32. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). HCUP National (Nationwide) Inpatient Sample (NIS). Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Updated 2021. Available at: https://www.hcup-us.ahrq.gov (accessed Sep 23, 2024).

33. Shoji S., Kohsaka S., Kumamaru H., Nishimura S., Ishii H., Amano T., Fushimi K., Miyata H., Ikari Y. Risk prediction models in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative analysis from a Japanese

administrative dataset and nationwide academic procedure registry. Int J Cardiol. 2023;370:90-97. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.10.144.

34. Bricker R.S., Valle J.A., Plomondon M.E., Armstrong E.J., Waldo S.W. Causes of mortality after percutaneous coronary intervention. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2019;12(5):e005355. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005355.

35. Li X., Chen Z., Zhang J.M., Sarro F., Zhang Y., Liu X. Bias behind the wheel: fairness analysis of autonomous driving systems. ACM Trans Softw Eng Methodol. 2024;1(1):Article 1. doi: 10.1145/nnnnnnn.nnnnnnn.

36. Chawla N.V., Bowyer K.W., Hall L.O., Kegelmeyer W.P. SMOTE: Synthetic minority over-sampling technique. J Artif Intell Res. 2002;16:321-357. doi: 10.1613/jair.953.

37. Chouffani El Fassi S., Abdullah A., Fang Y., Natarajan S., Masroor A.B., Kayali N., Prakash S., Henderson G.E. Not all AI health tools with regulatory authorization are clinically validated. Nat Med. 2024 ;30(10):2718-2720. doi: 10.1038/s41591-024-03203-3.

38. Spertus J.A., Decker C., Gialde E., Jones P.G., McNulty E.J., Bach R., Chhatriwalla A.K. Precision medicine to improve use of bleeding avoidance strategies and reduce bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention: prospective cohort study before and after implementation of personalized bleeding risks. BMJ. 2015;350:h1302. doi: 10.1136/bmj.h1302.

39. Tacey M., Dinh D.T., Andrianopoulos N., Brennan A.L., Stub D., Liew D., Reid C.M., Duffy S.J., Lefkovits J. Risk-adjusting key outcome measures in a clinical quality PCI registry: development of a highly predictive model without the need to exclude high-risk conditions. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(19):1966-1975. doi: 10.1016/j.jcin.2019.07.002.

40. Landmesser U., Ali Z.A., Maehara A., Matsumura M., Shlofmitz R.A., Guagliumi G., Price M.J., Hill J.M. et al. Optical coherence tomography predictors of clinical outcomes after stent implantation: the ILUMIEN IV trial. Eur Heart J. 2024;45(43):4630-4643. doi: 10.1093/eurheartj/ehae521.

41. Hwang D., Lee J.M., Yang S., Chang M., Zhang J., Choi K.H., Kim C.H., Nam C.W. et al. Role of Post-Stent Physiological Assessment in a Risk Prediction Model After Coronary Stent Implantation. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(14):1639-1650. doi: 10.1016/j.jcin.2020.04.041.

42. Мордовин В.Ф., Личикаки В.А., Пекарский С.Е., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Солонская Е.И., Попова А.А., Хунхинова С.А., Скомкина И.А., Солтанахметова А.Д., Фальковская А.Ю. Функциональная значимость стенозов коронарных артерий: роль артериальной гипертонии (обзор литературы). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024; 39(4): 10-17. doi:10.29001/2073-8552-2024-39-4-10-17

43. Yang H.M., Lim H.S., Yoon M.H., Seo K.W., Choi B.J., Choi S.Y., Hwang G.S., Tahk S.J. Usefulness of the transstent fractional flow reserve gradient for predicting clinical outcomes. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;95(5):E123-E129. doi: 10.1002/ccd.28363

44. Plitt A., Claessen B.E., Sartori S., Baber U., Chandrasekhar J., Aquino M., Vijay P., Elsayed S. et al. Impact of stent diameter on outcomes following percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents: Results from a large single-center registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;96(3):558-564. doi: 10.1002/ccd.28488.

45. Zhang D., Xu B., Yin D., Li Y., He Y., You S., Qiao S., Wu Y., Yan H., Yang Y., Gao R., Dou K. How bifurcation angle impacts the fate of side branch after main vessel stenting: a retrospective analysis of 1,200 consecutive bifurcation lesions in a single center. Catheter Cardiovasc Interv. 2015;85 Suppl 1:706-15. doi: 10.1002/ccd.25858.

46. Perl L., Witberg G., Greenberg G., Vaknin-Assa H., Kornowski R., Assali A. Prognostic significance of the Medina classification in bifurcation lesion percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents. Heart Vessels. 2020;35(3):331-339. doi: 10.1007/s00380-019-01504-z.

47. Nakachi T., Yamane M., Kishi K., Muramatsu T., Okada H., Oikawa Y., Yoshikawa R., Kawasaki T., Tanaka H., Katoh O. Machine Learning for Prediction of Technical Results of Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion. J Clin Med. 2023;12(10):3354. doi: 10.3390/jcm12103354.

48. Mamas M.A., Roffi M., Fröbert O., Chieffo A., Beneduce A., Matetic A., Tonino P.A.L., Paunovic D. et al. Predicting target lesion failure following percutaneous coronary intervention through machine learning risk assessment models. Eur Heart J Digit Health. 2023;4(6):433-443. doi: 10.1093/ehjdh/ztad051.

49. Jie .L, Feng X.X., Duan Y.F., Liu J.H., Zhang C., Jiang L., Xu L.J., Tian J. et al. Using machine learning to aid treatment decision and risk assessment for severe three-vessel coronary artery disease. J Geriatr Cardiol. 2022;19(5):367-376. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.05.005.

REFERENCES

1. Canfield J., Totary-Jain H. 40 years of percutaneous coronary intervention: history and future directions. J Pers Med. 2018;8(4):33. doi: 10.3390/jpm8040033.

2. Amin A.P., Salisbury A.C., McCullough P.A., Gosch K., Spertus J.A., Venkitachalam L., Stolker J.M., Parikh C.R., Masoudi F.A., Jones P.G., Kosiborod M. Trends in the incidence of acute kidney injury in patients hospitalized with acute myocardial infarction. Arch Intern Med. 2012;172(3):246-53. doi: 10.1001/archinternmed.2011.1202.

3. Subherwal S., Peterson E.D., Dai D., Thomas L., Messenger J.C., Xian Y., Brindis R.G., Feldman D.N., Senter S., Klein L.W., Marso S.P., Roe M.T., Rao S.V. Temporal trends in and factors associated with bleeding complications among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data CathPCI Registry. J Am Coll Cardiol. 2012;59(21):1861-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.045.

4. Murali S., Vogrin S., Noaman S., Dinh D.T., Brennan A.L., Lefkovits J., Reid C.M., Cox N., Chan W. Bleeding severity in percutaneous coronary intervention (PCI) and its impact on short-term clinical outcomes. J Clin Med. 2020;9(5):1426. doi: 10.3390/jcm9051426.

5. Deo R.C. Machine learning in medicine. Circulation. 2015;132(20):1920-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593.

6. Chen T., Guestrin C. XGBoost: a scalable tree boosting system. In: Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining. New York (NY): Association for Computing Machinery; 2016. p. 785–94.

7. Ninomiya K., Kageyama S., Garg S., Masuda S., Kotoku N., Revaiah P.C., O'Leary N., Onuma Y., Serruys P.W.; SYNTAX Extended Survival Investigators. Can machine learning unravel unsuspected, clinically important factors predictive of long-term mortality in complex coronary artery disease? A call for 'big data'. Eur Heart J Digit Health. 2023;4(3):275-278. doi: 10.1093/ehjdh/ztad014.

8. Hamilton D.E., Albright J., Seth M., Painter I., Maynard C., Hira R.S., Sukul D., Gurm H.S. Merging machine learning and patient preference: a novel tool for risk prediction of percutaneous coronary interventions. Eur Heart J. 2024;45(8):601-609. doi: 10.1093/eurheartj/ehad836.

9. Galimzhanov A., Matetic A., Tenekecioglu E., Mamas M.A. Prediction of clinical outcomes after percutaneous

coronary intervention: machine-learning analysis of the National Inpatient Sample. Int J Cardiol. 2023;392:131339. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131339.

10. Clinical Assessment Reporting and Tracking System for Cath Labs (CART-CL). VA Health Services Research & Development. Available from: https://www.hsrd.research.va.gov/impacts/cart-cl.cfm. (Accessed 2024 Sep 23).

11. Doll J.A., O'Donnell C.I., Plomondon M.E., Waldo S.W. Development and Implementation of an In-Hospital Bleeding Risk Model for Percutaneous Coronary Intervention. Cardiovasc Revasc Med. 2021;28:20-24. doi: 10.1016/j.carrev.2020.07.033.

12. Doll J.A., O'Donnell C.I., Plomondon M.E., Waldo S.W. Contemporary Clinical and Coronary Anatomic Risk Model for 30-Day Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. Circ Cardiovasc Interv. 2021;14(12):e010863. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010863.

13. Singh M., Gulati R., Lewis B.R., Zhou Z., Alkhouli M., Friedman P., Bell M.R. Multimorbidity and Mortality Models to Predict Complications Following Percutaneous Coronary Interventions. Circ Cardiovasc Interv. 2022;15(7):e011540. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011540.

14. Moussa I., Hermann A., Messenger J.C., Dehmer G.J., Weaver W.D., Rumsfeld J.S., Masoudi .FA. The NCDR CathPCI Registry: a US national perspective on care and outcomes for percutaneous coronary intervention. Heart. 2013;99(5):297-303. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303379.

15. Rao S.V., McCoy L.A., Spertus J.A., Krone R.J., Singh M., Fitzgerald S., Peterson E.D. An updated bleeding model to predict the risk of post-procedure bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a report using an expanded bleeding definition from the National Cardiovascular Data Registry CathPCI Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(9):897-904. doi: 10.1016/j.jcin.2013.04.016.

16. Tsai T.T., Patel U.D., Chang T.I., Kennedy K.F., Masoudi F.A., Matheny M.E., Kosiborod M., Amin A.P., Weintraub W.S., Curtis J.P., Messenger J.C., Rumsfeld J.S., Spertus J.A. Validated contemporary risk model of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI Registry. J Am Heart Assoc. 2014;3(6):e001380. doi: 10.1161/JAHA.114.001380.

17. Brennan J.M., Curtis J.P., Dai D., Fitzgerald S., Khandelwal A.K., Spertus J.A., Rao S.V., Singh M., Shaw R.E., Ho K.K., Krone R.J., Weintraub W.S., Weaver W.D., Peterson E.D.; National Cardiovascular Data Registry. Enhanced mortality risk prediction with a focus on high-risk percutaneous coronary intervention: results from 1,208,137 procedures in the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(8):790-799. doi: 10.1016/j.jcin.2013.03.020.

18. Niimi N., Shiraishi Y., Sawano M., Ikemura N., Inohara T., Ueda I., Fukuda K., Kohsaka S. Machine learning models for prediction of adverse events after percutaneous coronary intervention. Sci Rep. 2022;12(1):6262. doi: 10.1038/s41598-022-10346-1.

19. Galimzhanov A., Matetic A., Tenekecioglu E., Mamas M.A. Prediction of clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: Machine-learning analysis of the National Inpatient Sample. Int J Cardiol. 2023;392:131339. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131339.

20. Akhmetzhan. Prediction of clinical outcomes after percutaneous coronary intervention (NIS). GitHub. Available at: https://github.com/Akhmetzhan/Prediction_of_clinical_outcomes_after_percutaneous_coronary_intervention_NIS. (Accessed September 23, 2024).

21. Shillinglaw B., Viera A.J., Edwards T., Simpson R., Sheridan S.L. Use of global coronary heart disease risk assessment in practice: a cross-sectional survey of a sample of U.S. physicians. BMC Health Serv Res. 2012;12:20. doi: 10.1186/1472-6963-12-20.

22. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H., Pieper K.S., Goldberg R.J., Van de Werf F., Goodman S.G., Granger C.B. et al.; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. JAMA. 2004;291(22):2727-33. doi: 10.1001/jama.291.22.2727.

23. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P., Morice M.C., Colombo A., Dawkins,. van den Brand M., Van Dyck N., Russell M.E., Mohr F.W., Serruys P.W. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention. 2005;1(2):219-27.

24. Gerber Y., Weston S.A., Enriquez-Sarano M., Jaffe A.S., Manemann S.M., Jiang R., Roger V.L. Contemporary Risk Stratification After Myocardial Infarction in the Community: Performance of Scores and Incremental Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2. J Am Heart Assoc. 2017;6(10):e005958. doi: 10.1161/JAHA.117.005958.

25. He C., Song Y., Wang C.S., Yao Y., Tang X.F., Zhao X.Y., Gao R.L., Yang Y.J., Xu B., Yuan J.Q. Prognostic Value of the Clinical SYNTAX Score on 2-Year Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. Am J Cardiol. 2017;119(10):1493-1499. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.02.031.

26. Zhang D., Yan R., Gao G., Wang H., Fu R., Li J., Yin D., Zhu C., Feng L., Song W., Xu B., Dou K., Yang Y. Validating the Performance of 5 Risk Scores for Major Adverse Cardiac Events in Patients Who Achieved Complete Revascularization After Percutaneous Coronary Intervention. Can J Cardiol. 2019;35(8):1058-1068. doi: 10.1016/j.cjca.2019.02.017.

27. Călburean P.A., Grebenișan P., Nistor I.A., Pal K., Vacariu V., Drincal R.K., Țepes O., Bârlea I., Șuș I. et al. Prediction of 3-year all-cause and cardiovascular cause mortality in a prospective percutaneous coronary intervention registry: Machine learning model outperforms conventional clinical risk scores. Atherosclerosis. 2022;350:33-40. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.028.

28. Wolff G., Lin Y., Quade J., Bader S., Kosejian L., Brockmeyer M., Karathanos A., Parco C. et al. Validation of National Cardiovascular Data Registry risk models for mortality, bleeding and acute kidney injury in interventional cardiology at a German Heart Center. Clin Res Cardiol. 2020;109(2):235-245. doi: 10.1007/s00392-019-01506-x.

29. Agasthi P., Chao C.J., Wang P., Yang E.H., Arsanjani R. National Cardiovascular Data Registry Model Predicts Long-Term Mortality in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. Cardiology. 2021;146(3):311-314. doi: 10.1159/000512419.

30. Kohsaka S., Miyata H., Ueda I., Masoudi F.A., Peterson E.D., Maekawa Y., Kawamura A., Fukuda K., Roe M.T., Rumsfeld J.S.; JCD-KiCS and NCDR. An international comparison of patients undergoing percutaneous coronary intervention: A collaborative study of the National Cardiovascular Data Registry (NCDR) and Japan Cardiovascular Database-Keio interhospital Cardiovascular Studies (JCD-KiCS). Am Heart J. 2015;170(6):1077-85. doi: 10.1016/j.ahj.2015.09.017.

31. Deng W., Wang D., Wan Y., Lai S., Ding Y., Wang X. Prediction models for major adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention: a systematic review. Front Cardiovasc Med. 2024;10:1287434. doi: 10.3389/fcvm.2023.1287434.

32. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). HCUP National (Nationwide) Inpatient Sample (NIS). Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Updated 2021. Available at: https://www.hcup-us.ahrq.gov (accessed Sep 23, 2024).

33. Shoji S., Kohsaka S., Kumamaru H., Nishimura S., Ishii H., Amano T., Fushimi K., Miyata H., Ikari Y. Risk prediction models in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative analysis from a Japanese administrative dataset and nationwide academic procedure

registry. Int J Cardiol. 2023;370:90-97. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.10.144.

34. Bricker R.S., Valle J.A., Plomondon M.E., Armstrong E.J., Waldo S.W. Causes of mortality after percutaneous coronary intervention. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2019;12(5):e005355. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005355.

35. Li X., Chen Z., Zhang J.M., Sarro F., Zhang Y., Liu X. Bias behind the wheel: fairness analysis of autonomous driving systems. ACM Trans Softw Eng Methodol. 2024;1(1):Article 1. doi: 10.1145/nnnnnnn.nnnnnnn.

36. Chawla N.V., Bowyer K.W., Hall L.O., Kegelmeyer W.P. SMOTE: Synthetic minority over-sampling technique. J Artif Intell Res. 2002;16:321-357. doi: 10.1613/jair.953.

37. Chouffani El Fassi S., Abdullah A., Fang Y., Natarajan S., Masroor A.B., Kayali N., Prakash S., Henderson G.E. Not all AI health tools with regulatory authorization are clinically validated. Nat Med. 2024 ;30(10):2718-2720. doi: 10.1038/s41591-024-03203-3.

38. Spertus J.A., Decker C., Gialde E., Jones P.G., McNulty E.J., Bach R., Chhatriwalla A.K. Precision medicine to improve use of bleeding avoidance strategies and reduce bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention: prospective cohort study before and after implementation of personalized bleeding risks. BMJ. 2015;350:h1302. doi: 10.1136/bmj.h1302.

39. Tacey M., Dinh D.T., Andrianopoulos N., Brennan A.L., Stub D., Liew D., Reid C.M., Duffy S.J., Lefkovits J. Risk-adjusting key outcome measures in a clinical quality PCI registry: development of a highly predictive model without the need to exclude high-risk conditions. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(19):1966-1975. doi: 10.1016/j.jcin.2019.07.002.

40. Landmesser U., Ali Z.A., Maehara A., Matsumura M., Shlofmitz R.A., Guagliumi G., Price M.J., Hill J.M. et al. Optical coherence tomography predictors of clinical outcomes after stent implantation: the ILUMIEN IV trial. Eur Heart J. 2024;45(43):4630-4643. doi: 10.1093/eurheartj/ehae521.

41. Hwang D., Lee J.M., Yang S., Chang M., Zhang J., Choi K.H., Kim C.H., Nam C.W. et al. Role of Post-Stent Physiological Assessment in a Risk Prediction Model After Coronary Stent Implantation. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(14):1639-1650. doi: 10.1016/j.jcin.2020.04.041.

42. Mordovin V.F., Lichikaki V.A., Pekarskiy S.E., Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Solonskaya E.I., Popova A.A., Khunkhinova S.A., Skomkina I.A., Soltanakhmetova A.D., Falkovskaya A.Yu. Functional significance of coronary artery stenosis: the role of arterial hypertension (literature review). Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2024; 39(4): 10–17. doi:10.29001/2073-8552-2024-39-4-10-17. (In Russian)

43. Yang H.M., Lim H.S., Yoon M.H., Seo K.W., Choi B.J., Choi S.Y., Hwang G.S., Tahk S.J. Usefulness of the trans-stent fractional flow reserve gradient for predicting clinical outcomes. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;95(5):E123-E129. doi: 10.1002/ccd.28363

44. Plitt A., Claessen B.E., Sartori S., Baber U., Chandrasekhar J., Aquino M., Vijay P., Elsayed S. et al. Impact of stent diameter on outcomes following percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents: Results from a large single-center registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;96(3):558-564. doi: 10.1002/ccd.28488.

45. Zhang D., Xu B., Yin D., Li Y., He Y., You S., Qiao S., Wu Y., Yan H., Yang Y., Gao R., Dou K. How bifurcation angle impacts the fate of side branch after main vessel stenting: a retrospective analysis of 1,200 consecutive bifurcation lesions in a single center. Catheter Cardiovasc Interv. 2015;85 Suppl 1:706-15. doi: 10.1002/ccd.25858.

46. Perl L., Witberg G., Greenberg G., Vaknin-Assa H., Kornowski R., Assali A. Prognostic significance of the Medina classification in bifurcation lesion percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents. Heart Vessels. 2020;35(3):331-339. doi: 10.1007/s00380-019-01504-z.

47. Nakachi T., Yamane M., Kishi K., Muramatsu T., Okada H., Oikawa Y., Yoshikawa R., Kawasaki T., Tanaka H., Katoh O. Machine Learning for Prediction of Technical Results of Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion. J Clin Med. 2023;12(10):3354. doi: 10.3390/jcm12103354.

48. Mamas M.A., Roffi M., Fröbert O., Chieffo A., Beneduce A., Matetic A., Tonino P.A.L., Paunovic D. et al. Predicting target lesion failure following percutaneous coronary intervention through machine learning risk assessment models. Eur Heart J Digit Health. 2023;4(6):433-443. doi: 10.1093/ehjdh/ztad051.

49. Jie .L, Feng X.X., Duan Y.F., Liu J.H., Zhang C., Jiang L., Xu L.J., Tian J. et al. Using machine learning to aid treatment decision and risk assessment for severe three-vessel coronary artery disease. J Geriatr Cardiol. 2022;19(5):367-376. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.05.005.

Для цитирования: *Гороховский А.А., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Тарасов М.Г., Суслов И.В., Гергерт Е.С., Богданов Ю.И., Султанов С.М. Обзор современных предсказательных моделей множественных осложнений чкв: роль машинного обучения и традиционных подходов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 96-111. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-96-111*

To cite: *Gorokhovsky A.A., Pekarsky S.E., Baev A.E., Tarasov M.G., Suslov I.V., Gergert E.S., Bogdanov Yu.I., Sultanov S.M. Review of modern predictive models of multiple complications after pci: the role of machine learning and traditional approaches. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 96-111. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-96-111*

УДК 616.1; 616-053.2; 618.3
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-112-120

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФОРМИРОВАНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ю.В. Сережкина, Г.В. Санталова, Г.Ю. Порецкова, В.Г. Тарасова, Е.В. Баринова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099

Основные положения

• Выявлены специфические ассоциации между конкретными факторами риска и типами врожденных пороков сердца, что позволяет дифференцировать группы высокого риска.

• Установлены патогенетические механизмы влияния материнских факторов на формирование врожденных пороков сердца, включая плацентарную дисфункцию.

• Обоснована необходимость комплексной профилактики, включающей прегравидарную коррекцию модифицируемых факторов и оптимизацию пренатального скрининга в сформированных группах риска.

Резюме

В статье проведен комплексный анализ факторов риска развития врожденных пороков сердца у детей, связанных с состоянием здоровья матери и воздействием окружающей среды. Основное внимание уделено механизмам влияния соматической патологии матери, в том числе метаболических нарушений (сахарный диабет, ожирение), осложнений беременности (преэклампсия) и экологических факторов на процессы кардиогенеза. Рассмотрены ключевые патогенетические пути, включая нарушения плацентарной функции, эпигенетические изменения и окислительный стресс. Особое внимание уделено анализу взаимосвязи конкретных факторов риска и типов формирующихся пороков сердца. Представлены современные подходы к профилактике врожденных пороков сердца, включающие прегравидарную подготовку, коррекцию модифицируемых факторов риска и совершенствование методов пренатальной диагностики. Подчеркнута важность междисциплинарного подхода для снижения частоты врожденной кардиальной патологии.

Ключевые слова Врожденные пороки сердца • Факторы риска • Патогенетические механизмы • Профилактика • Кардиогенез • Плацентарная недостаточность

Поступила в редакцию: *10.05.2025;* ***поступила после доработки:*** *31.05.2025;* ***принята к печати:*** *10.06.2025*

ANALYSIS OF FACTORS AFFECTING THE FORMATION OF CONGENITAL HEART DEFECTS IN CHILDREN (LITERARY REVIEW)

Yu.V. Serezhkina, G.V. Santalova, G.Yu. Poretskova, V.G. Tarasova, E.V. Barinova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 89, Chapaevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099

Highlights

• Specific associations between specific risk factors and types of CHD have been identified, which allows differentiating high-risk groups.

• Pathogenetic mechanisms of the influence of maternal factors on the formation of congenital heart defects, including placental dysfunction, have been established.

• The need for comprehensive prevention, including pregravid correction of modifiable factors and optimization of prenatal screening in the formed risk groups, has been substantiated.

Для корреспонденции: *Юлиана Васильевна Сережкина, yuliana300800@gmail.com; адрес: ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099*

Corresponding author: *Yuliana V. Serezhkina, yuliana300800@gmail.com; address: 89, Chapaevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099*

Abstract

The article presents a comprehensive analysis of risk factors for the development of congenital heart defects (CHD) in children associated with the health status of the mother and environmental exposure. The main attention is paid to the mechanisms of influence of somatic pathology of the mother, including metabolic disorders (diabetes mellitus, obesity), pregnancy complications (preeclampsia) and environmental factors on the processes of cardiogenesis. The key pathogenetic pathways are considered, including placental function disorders, epigenetic changes and oxidative stress. Particular importance is attached to the analysis of the relationship between specific risk factors and types of developing heart defects. Modern approaches to the prevention of CHD are presented, including pregravid preparation, correction of modifiable risk factors and improvement of prenatal diagnostic methods. The importance of an interdisciplinary approach to reducing the incidence of congenital cardiac pathology is emphasized.

Keywords Congenital heart defects • Risk factors • Pathogenetic mechanisms • Prevention • Cardiogenesis • Placental insufficiency

Received: *10.05.2025;* ***received in revised form:*** *31.05.2025;* ***accepted:*** *10.06.2025*

Список сокращений

ВПС – врожденные пороки сердца ПГДС – прегестационный сахарный диабет

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) остаются одной из ведущих причин младенческой смертности и детской инвалидности, составляя до 40% всех врожденных аномалий. В последние десятилетия отмечается рост распространенности ВПС, что связано в том числе с увеличением числа матерей с метаболическими нарушениями (сахарный диабет, ожирение) и усилением воздействия неблагоприятных экологических факторов.

Пренатальная диагностика ВПС не всегда проводится с учетом влияния неблагоприятных факторов, в том числе указанных, тогда как при их наличии беременные женщины должны составлять группу риска. Известно, что до 25–30% случаев ВПС выявляются уже в постнатальном периоде или на поздних сроках гестации. Это обусловлено комплексом причин, включая недостаточную настороженность врачей в группах риска, ограниченную доступность высокотехнологичных методов обследования в регионах, трудностями диагностики ряда ВПС.

Особое значение приобретает изучение влияния модифицируемых факторов риска, таких как соматическая патология матери, в том числе ожирение и связанные с ним метаболические нарушения, воздействие экологических факторов и инфекционные агенты. Комплексный анализ этих факторов и их роли в формировании ВПС позволит разработать более эффективные меры профилактики и ранней диагностики, что соответствует задачам современной медицины.

Цель исследования – анализ неблагоприятных факторов с учетом их патогенетических механизмов, влияющих на формирование врожденных пороков сердца у детей.

Факторы, влияющие на формирование врожденных пороков сердца у детей

Данные многочисленных исследований указывают на то, что распространенность ВПС варьирует в широких пределах – от 4 до 50 случаев на каждую тысячу новорожденных [1–3]. В 85–90% случаев факторы риска ВПС являются причинными, в основе которых лежит патологическое воздействие на развитие плаценты [4–6] и повышение уровня материнских и фетальных аутоантител [7].

Ожирение увеличивает риск ВПС у потомства, причем риск возрастает с ростом степени ожирения (от 1,15 до 1,39 раза) [8]. Материнское ожирение оказывает комплексное негативное воздействие на формирование сердечно-сосудистой системы будущего ребенка посредством нескольких взаимосвязанных патогенетических путей. Нарушение плацентарного ангиогенеза является ключевым звеном этого процесса. Гиперметилирование генов *VEGF* и *PGF* приводит к значительному снижению васкуляризации плаценты, что вызывает хроническую гипоксию эмбриона. Это состояние, в свою очередь, нарушает нормальную миграцию клеток нервного гребня – критически важного процесса для правильного формирования сердечных перегородок и клапанов. Дисрегуляция кардиоспецифичных микроРНК представляет собой второй важный механизм. МикроРНК играют ключевую роль в регуляции сердечного развития,

координируя процессы пролиферации и дифференцировки кардиомиоцитов на эмбриональной стадии. Одновременно эти молекулы участвуют в патогенезе сердечных нарушений, провоцируя развитие фиброза миокарда, гипертрофии сердечной мышцы и дисфункции ангиогенеза [9]. При ожирении наблюдается повышение уровня miR-130a, что подавляет экспрессию гена *GATA4* – ключевого фактора кардиогенеза. Одновременно происходит снижение miR-1, что нарушает нормальную дифференцировку кардиомиоцитов и процесс формирования сердечных камер. Метаболические нарушения, характерные для ожирения, усугубляют эти процессы. Гипергликемия активирует гистоновые деацетилазы (HDAC), что приводит к репрессии важнейших кардиогенных генов *TBX5* и *NKX2-5*. Одновременно развивающийся окислительный стресс вызывает патологические модификации ДНК в клетках сердечного поля, дополнительно нарушая процессы эмбрионального развития сердца [10, 11]. Наиболее часто формируются тетрада Фалло, стеноз легочного клапана и дефект межпредсердной перегородки [8].

Ожирение действует как независимый фактор риска [4], но часть влияния ожирения на формирование ВПС объясняется наличием прегестационного сахарного диабета (ПГСД) [12]. ПГСД у матери повышает риск развития ВПС у ребенка в 5–6 раз. Гипергликемия матери действует как тератоген, нарушая формирование эндокардиальных подушечек и развитие клеток нервного гребня, что критично для закладки сердца [13, 14]. Причинным фактором повреждения тканей сердца при ПГСД можно считать окислительный стресс и повышенный апоптоз клеток миокарда [13, 14]. Кроме этого, следует учитывать изменения экспрессии генов, связанных с развитием сердца (например, *Notch 1*, *Nkx2.5*), а также полиморфизмы генов (например, uncoupling protein 2, адипонектин), способствующих формированию ВПС [14]. Наиболее часто в случаях ПГСД у матери у эмбриона формируется открытый артериальный проток и дефект межжелудочковой перегородки [4, 15–17].

Оптимизация прегравидарной подготовки женщин с сахарным диабетом, включающая нормогликемическую терапию, антиоксидантную поддержку и рационализированные физические нагрузки, способствует профилактике кардиальных аномалий развития. Для беременных женщин с ожирением и ПГСД эхокардиография плода должна быть стандартной диагностической процедурой [8].

Инсулинорезистентность, характерная для ожирения и ПГСД, подавляет активность ключевых ферментов фолатного цикла, в частности MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы), что нарушает процесс преобразования фолатов в их активные формы. Одновременно хроническое воспаление, сопровождающее ожирение (с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α), ускоряет распад 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF) – основной биологически активной формы фолиевой кислоты в организме. Эти процессы усугубляются развитием гипергомоцистеинемии, которая возникает при сочетании ожирения и дефицита витамина B9, что в конечном итоге приводит к эндотелиальной дисфункции плаценты. Такой комплекс нарушений не только снижает доступность фолатов для развивающегося эмбриона, но и создает предпосылки для возникновения врожденных пороков развития [18]. Наиболее серьезные ВПС возникают у потомства матерей со сниженным поступлением фолиевой кислоты [4, 19, 20]. Фолиевая кислота необходима для синтеза нуклеотидов и метилирования ДНК, что критически важно для нормального эмбрионального развития, включая формирование сердца [21]. Дефицит фолиевой кислоты и последующее повышение уровня гомоцистеина ассоциируются с нарушением морфогенеза сердца и увеличением частоты ВПС [21, 22]. Нарушения обмена фолатов могут вызывать задержку развития, повышенную резорбцию эмбрионов и специфические пороки сердца [21], Генетические особенности ребенка (полиморфизмы генов *MTHFD1*, *MTHFD2*) могут усиливать негативное влияние дефицита фолатов [21, 22]. Самыми распространенными ВПС при сниженном поступлении фолиевой кислоты в организм матери являются транспозиция магистральных сосудов (ТМС), тетрада Фалло и общий артериальный ствол [4, 23, 24]. Прием фолиевой кислоты до зачатия снижает риск врожденных пороков развития, ее прием рекомендуется в качестве защитного фактора от широкого спектра врожденных пороков развития [4].

Артериальная гипертензия и преэклампсия повышают риск ВПС, особенно при раннем начале и тяжелом течении преэклампсии. При данных патологических состояниях наблюдается общий рост частоты формирования ВПС [25]. Преэклампсия связана с дисбалансом ангиогенных факторов, приводящим к плацентарной недостаточности, гипоксии плода, что влияет на развитие сердечно-сосудистой системы, нарушая формирование сердца [26, 27]. Неблагоприятная внутриутробная среда и окислительный стресс могут нарушать эпигенетическую регуляцию генов *TBX5* и *NKX2-5*, влияющих на морфогенез сердца [26]. У детей от матерей с преэклампсией и гипертонией наиболее часто встречаются дефекты перегородок, а также некритические пороки. Особенно выражена связь с ранней преэклампсией, на фоне которой риск формирования ВПС увеличивается в 13–15 раз [28]. Тетрада Фалло, дисплазия желудочков, стеноз ле-

гочной артерии и двустворчатый аортальный клапан преобладают у детей, чьи матери страдали преэклампсией [29, 30].

Бронхиальная астма у матери может повышать риск ВПС у плода [4, 31] особенно если женщина использует бронходилататоры во время беременности. Хроническая гипоксия, обусловленная респираторными нарушениями при астме, приводит к активации HIF-1α (гипоксия-индуцируемого фактора), что нарушает нормальный ангиогенез в развивающемся сердце плода. Одновременно системное воспаление, характерное для астмы (с повышением уровней IL-6, IL-17 и TNF-α), вызывает дисфункцию эндотелия плацентарных сосудов и нарушает процесс миграции клеток нервного гребня – критически важного для формирования сердечных перегородок и клапанов [32].

Прием бронходилататоров (особенно β2-агонистов) вносит дополнительный вклад в патогенез. Эти препараты, проникая через плацентарный барьер, могут вызывать избыточную активацию β-адренорецепторов в миокарде плода, приводящую к нарушениям ритма и структуры сердца, изменение экспрессии генов кардиогенеза (*TBX5*, *NKX2-5*) через модуляцию cAMP-зависимых сигнальных путей, дисбаланс электролитов (особенно калия) в кардиомиоцитах. Особую опасность представляет сочетание гипоксии с медикаментозным воздействием: оно потенцирует окислительный стресс в тканях плода, что ведет к повреждению ДНК развивающихся кардиомиоцитов. Вероятность любого порока сердца увеличивается более чем в 2 раза [31].

К важному фактору риска относится врожденный синдром краснухи. [4] Вирус краснухи нарушает нормальное развитие будущего ребенка, вызывая повреждение клеток, в частности сердца, подавляя их деление и способствуя их гибели (некроз и апоптоз) в клетках-предшественниках во время органогенеза [33, 34].

Вирус меняет функцию митохондрий, нарушает цитоскелет и меняет экспрессию генов, особенно влияя на дифференциацию энтодермальных клеток, которые необходимы для развития органов [33, 35]. Наиболее часто при синдроме врожденной краснухи наблюдаются дефекты межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, стеноз легочной артерии и тетрада Фалло [36, 37]. Всеобщая вакцинопрофилактика представляет собой единственный доказанный способ предотвращения развития синдрома врожденной краснухи [38].

Вредные привычки будущей матери провоцируют избыточное образование свободных радикалов, что приводит к дисбалансу в системе программируемой клеточной гибели и вызывает дезорганизацию липидного бислоя мембран [39]. Никотиновая зависимость, алкоголизм матери, а также употребление наркотиков повышают риск формирования ВПС, в том числе тяжелых, особенно при наличии генетической предрасположенности [4, 40]. В структуру эмбриофетального алкогольного синдрома зачастую входят дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток. Доказано, что тератогенное действие на сердечно-сосудистую систему плода оказывает прием амфетаминов, приводящий к транспозиции магистральных сосудов и дефекту межжелудочковой перегородки.

Среди химических веществ особое внимание следует уделить классическим тератогенам. Одним из таких веществ является ретиноевая кислота, которая оказывает влияние на определенные стадии развития органов. Особенно чувствительны к изменениям в концентрации этой кислоты клетки вторичного сердечного поля. При ее недостатке они не мигрируют по правильным путям оттока, а смещаются вправо, что приводит к образованию порока сердца с двойным выходом из правого желудочка [4, 41]. Наблюдаются нарушения в формировании малой кривизны сердца, из-за чего аорта и легочный ствол, отходящие от этой части органа, не могут нормально вращаться, что приводит к аномальному правостороннему расположению аорты, называемому декстропозицией [4, 42]. Избыточное количество ретиноевой кислоты способствует нарушению морфогенеза и повышает риск двойного выхода из правого желудочка, транспозиции магистральных сосудов и патологического дефекта межжелудочковой перегородки [4, 43]. Кроме того, повышенные концентрации ретинола и витамина А при беременности оказывают тератогенное воздействие на сердце [4, 44].

К числу других факторов окружающей среды, способствующих формированию ВПС, относятся нитрофен, загрязнение воздуха хлорированными углеводородами и пестицидами [4, 45]. Загрязняющие вещества, содержащиеся в атмосферном воздухе, обладают способностью проникать через естественные защитные барьеры организма и попадать в системный кровоток. Попадая во внутреннюю среду, эти частицы вступают во взаимодействие с клеточными элементами крови, эндотелием сосудов и структурными компонентами сердца, запуская каскад патологических реакций. В результате такого воздействия развивается комплекс взаимосвязанных нарушений: активируются процессы перекисного окисления липидов, что приводит к выраженному окислительному стрессу, возникает системная воспалительная реакция, нарушаются естественные механизмы программируемой клеточной гибели. Особую опасность представляет влияние этих частиц на трофобласт – клю-

чевую структуру формирующейся плаценты [46]. В *таблице* представлена ассоциация между загрязнителем/пестицидом и наиболее частыми врожденными пороками сердца, формируемыми у ребенка от матери, длительно подвергавшейся воздействию того или иного фактора.

Наиболее критичен для формирования ВПС первый триместр беременности, в рамках которого происходит закладка сердца. Воздействие химических веществ в этот период приводит к наибольшему риску развития пороков сердца у ребенка [51].

Заключение

Анализ современных данных убедительно демонстрирует сложную взаимосвязь материнских факторов риска и формирования врожденных пороков сердца у потомства. Метаболические нарушения, включая ожирение и сахарный диабет, неблагоприятное экологическое воздействия и инфекционные агенты запускают каскад патологических процессов, нарушающих нормальный кардиогенез. Ключевыми патогенетическими механизмами выступают эпигенетические изменения, окислительный стресс и прямое тератогенное воздействие, что приводит к структурным аномалиям развития сердца. Наибольшую клиническую значимость имеют выявленные ассоциации между конкретными факторами риска и типами пороков.

Перспективными направлениями представляются разработка персонализированных прегравидарных программ, включающих коррекцию метаболических параметров и восполнение дефицита микронутриентов, а также внедрение протоколов расширенного пренатального скрининга для групп высокого риска. Особую актуальность приобретает междисциплинарный подход, объединяющий усилия акушеров-гинекологов, педиатров, кардиологов и генетиков для раннего выявления и профилактики врожденной кардиальной патологии. Дальнейшие исследования должны быть направлены на углубленное изучение молекулярных механизмов влияния факторов среды на процессы эмбриогенеза, что позволит разработать более эффективные стратегии профилактики.

Конфликт интересов

Ю.В. Сережкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.В. Санталова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.Ю. Порецкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Г. Тарасова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Баринова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Ассоциация воздействия загрязнителей/пестицидов и врожденных пороков сердца
Association between the effects of pollutants/ pesticides and congenital heart defects

Загрязнитель/пестицид / Pollutant/Pesticide	Связанные ВПС (по данным исследований) / Associated CHD (based on research data)
PM2.5, PM10	Дефекты перегородок, коарктация аорты / Septal defects, coarctation of the aorta [47, 48]
NO2, O3, CO	Коарктация аорты, тетрада Фалло / Coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot [47, 48]
Органохлорные пестициды / Organochlorine pesticides	Общий риск ВПС / General risk of CHD [49]
Неоникотиноиды, органофосфаты / Neonicotinoids, organophosphates	Тетрада Фалло, стеноз клапанов / Tetralogy of Fallot, valve stenosis [49, 50]

Примечание: *ВПС – врожденный порок сердца.*
Note: *CHD – chronic heart disease.*

Информация об авторах

Сережкина Юлиана Васильевна, старший лаборант кафедры факультетской педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6505-999X

Санталова Галина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор профессор кафедры факультетской педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6078-2361

Author Information Form

Serezhkina Yuliana V., Senior Laboratory Assistant, Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6505-999X

Santalova Galina V., PhD, Professor, Professor, Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6078-2361

Порецкова Галина Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент заведующая кафедрой факультетской педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3131-1368

Poretskova Galina Yu., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3131-1368

Тарасова Виктория Григорьевна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-6818-2056

Tarasova Victoria G., Student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-6818-2056

Баринова Елена Валерьевна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0007-5480-9453

Barinova Elena V., Student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-5480-9453

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шарипова З.У., Ахрарова Н.А., Умарова М.С. Особенности течения послеоперационного периода у детей с врожденными пороками сердца. Science and innovation. 2024; 3 (Special Issue 54): 408-413. doi: 10.5281/zenodo.14185925.

2. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16(2): 126-133.

3. Санталова Г.В., Шорохов С.Е., Стадлер Е.Р., Авраменко А.А., Горбунова А.В., Нуруллина А.В. Критические врожденные пороки сердца новорожденных. Вопросы практической педиатрии. 2019; 14(5): 78-86. doi: 10.20953/1817-7646-2019-5-76-86.

4. Zubrzycki M., Schramm R., Costard-Jäckle A., Grohmann J., Gummert J.F., Zubrzycka M. Cardiac Development and Factors Influencing the Development of Congenital Heart Defects (CHDs): Part I. Int J Mol Sci. 2024;25(13):7117. doi:10.3390/ijms25137117.

5. Villavicencio-Guzmán L., Sánchez-Gómez C., Jaime-Cruz R., Ramírez-Fuentes T.C., Patiño-Morales C.C., Salazar-García M. Human Heart Morphogenesis: A New Vision Based on In Vivo Labeling and Cell Tracking. Life. 2023;13:165. doi:10.3390/life13010165.

6. Courtney J.A., Cnota J.F., Jones H.N. The Role of Abnormal Placentation in Congenital Heart Disease; Cause, Correlate, or Consequence? Front Physiol. 2018;9:1045. doi: 10.3389/fphys.2018.01045.

7. Cole C.R., Yutzey K.E., Brar A.K., Goessling L.S., Van Vickle-Chavez S.J., Cunningham M.W., Eghtesady P. Congenital Heart Disease Linked to Maternal Autoimmunity against Cardiac Myosin. J Immunol. 2014;192:4074-4082. doi:10.4049/jimmunol.1301264.

8. Salmeri N., Seidenari A., Cavoretto P.I., Papale M., Candiani M., Farina A. Maternal prepregnancy weight as an independent risk factor for congenital heart defect: systematic review and meta-analysis stratified by subtype and severity of defect. Ultrasound Obstet Gynecol. 2024;64(3):294-307. doi: 10.1002/uog.27659.

9. Понасенко А.В., Цепокина А.В. Посттранскрипционное регулирование в развитии врождённых пороков сердца: значение микроРНК. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(3):85-95. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-3-85-95.

10. Kelly A.C., Powell T.L., Jansson T. Placental function in maternal obesity. Clin Sci (Lond). 2020;134(8):961-984. doi:10.1042/CS20190266.

11. Артымук Н.В., Тачкова О.А., Шурыгин С.Н. "Порочный репродуктивный круг" ожирения: обзор литературы. Доктор.Ру. 2018; (10)154: 22-26. doi: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-22-26.

12. Xiao-Xia Wu, Ru-Xiu Ge, Le Huang, Fu-Ying Tian, Yi-Xuan Chen, Lin-Lin Wu, Jian-Min Niu. Maternal Obesity and the Risk of Congenital Heart Defects: the Mediation Effect of Pregestational Diabetes. Preprint 20 April 2021. doi:10.21203/rs.3.rs-430110/v1

13. Liang J. Progress of pregestational diabetes mellitus and congenital heart defects. Int J Pediatr. 2010;37:484-486. doi:10.3760/CMA.J.ISSN.1673-4408.2010.05.014.

14. Chen Z., Mao S., Guo L., Qin J., Yang L.X., Liu Y. Effect of maternal pregestational diabetes mellitus on congenital heart diseases. World J Pediatr. 2022;19:303-314. doi:10.1007/s12519-022-00582-w.

15. Sharifi A., Ekram K., Wali W. The spectrum of congenital heart defects in neonates of diabetic mothers. Pediomaternal Nurs J. 2023;9(2). doi:10.20473/pmnj.v9i2.39020.

16. Chen L., Yang T., Chen L., Wang L., Wang T., Zhao L., Ye Z., Zhang S., Luo L., Zheng Z., Qin J. Risk of congenital heart defects in offspring exposed to maternal diabetes mellitus: An updated systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2019;300:1491-1506. doi:10.1007/s00404-019-05289-4.

17. Ibrahim S., Gaborit B., Lenoir M., Collod-Beroud G., Stefanovic S. Maternal Pre-Existing Diabetes: A Non-Inherited Risk Factor for Congenital Cardiopathies. Int J Mol Sci. 2023;24:16258. doi:10.3390/ijms242316258.

18. Köse S., Sözlü S., Bölükbaşi H., Ünsal N., Gezmen-Karadağ M. Obesity is associated with folate metabolism. Int J Vitam Nutr Res. 2020;90(3-4):353-364. doi:10.1024/0300-9831/a000602.

19. Gu Q., Li Y., Cui Z.L., Luo X.P. Homocysteine, folate, vitamin B12 and B6 in mothers of children with neural tube defects in Xinjiang, China. Acta Paediatr. 2012;101:e486-e490. doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02781.x.

20. Mitchell L.E., Long J., Garbarini J., Paluru P., Goldmuntz E. Variants of folate metabolism genes and risk of left-sided cardiac defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010;88:48-53. doi:10.1002/bdra.20635.

21. Li F. Folic acid and birth defects. Int J Pediatr. 2019;46:640-643. doi:10.3760/CMA.J.ISSN.1673-4408.2019.09.006.

22. Liu H., Ou J., Chen Y., Chen Q., Luo M., Wang T., Qin J. Association of Maternal Folate Intake and Offspring MTHFD1 and MTHFD2 Genes with Congenital Heart Disease. Nutrients. 2023;15:3502. doi:10.3390/nu15163502.

23. Yelbuz T.M, Waldo K.L, Kumiski D.H, Stadt H.A., Wolfe R.R., Leatherbury L., Kirby M.L. Shortened outflow tract leads to altered cardiac looping after neural crest ablation. Circulation. 2002;106:504-510. doi:10.1161/01.CIR.0000023044.44974.8A.

24. Szymanski P., Klisiewicz A., Lubiszewska B., Lipczyńska M., Konka M., Kuśmierczyk M., Hoffman P. Functional anatomy of tricuspid regurgitation in patients with systemic right ventricles. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23:504-510. doi:10.1016/j.echo.2010.02.006.

25. Liu S., Joseph K., Lisonkova S., Rouleau J., Van Den Hof M., Sauve R., Kramer M. Association Between Maternal Chronic Conditions and Congenital Heart Defects: A Population-Based Cohort Study. Circulation. 2013; 128: 583–589. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001054.

26. Kilkenny K., Frishman W. Preeclampsia's Cardiovascular Aftermath: A Comprehensive Review of Consequences for Mother and Offspring. Cardiology in review. 2024. doi:10.1097/CRD.0000000000000639.

27. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Гогель Л.Ю., Азаматов А.Р., Эрметов В.К. Перинатальный подход к клинической классификации хронической плацентарной недостаточности: стандартизация диагностики и акушерской тактики. Наука и инновации в медицине. 2019; 4 (1): 8–15. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-1-8-15.

28. Brodwall K., Leirgul E., Greve G., Vollset S., Holmstrøm H., Tell G., Øyen N. Possible Common Aetiology behind Maternal Preeclampsia and Congenital Heart Defects in the Child: a Cardiovascular Diseases in Norway Project Study. Paediatric and perinatal epidemiology. 2016; 30 (1): 76–85. doi:10.1111/ppe.12252.

29. Liu J., Zhao G., Xie J., Wu S., Li B., Yao J. There is a Strong Association between Early Preeclampsia and Congenital Heart Defects: A Large Population-Based, Retrospective Study. Gynecologic and Obstetric Investigation. 2020; 86: 40–47. doi:10.1159/000506804.

30. Emanuel J., Iannuzzelli A., Venkataraman V. Investigating the Link Between Preeclampsia/Eclampsia in Mothers and Cardiovascular Risk Among Their Neurodivergent Children. Research Posters. 2024. doi:10.31986/issn.2689-0690_rdw.stratford_research_day.141_2024.

31. Lin S., Herdt-Losavio M., Gensburg L., Marshall E., Druschel C. Maternal asthma, asthma medication use, and the risk of congenital heart defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009;85:161-168. doi:10.1002/bdra.20523.

32. Szabó A, Mayor R. Mechanisms of neural crest migration. Annu Rev Genet. 2018;52:43-63. doi:10.1146/annurev-genet-120417-031559.

33. Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Баракина Е.В. Врожденные краснуха и корь в периоде глобальной ликвидации. Педиатрия. 2019;98(3):172-179.

34. George S., Viswanathan R., Sapkal G. Molecular aspects of the teratogenesis of rubella virus. Biol Res. 2019;52:47. doi:10.1186/s40659-019-0254-3.

35. Bilz N., Willscher E., Binder H., Böhnke J., Stanifer M.L., Hübner D., Boulant S., Liebert U.G., Claus C. Teratogenic Rubella Virus Alters the Endodermal Differentiation Capacity of Human Induced Pluripotent Stem Cells. Cells. 2019;8:870. doi:10.3390/cells8080870.

36. Priyanka P., Vyas V., Deora S., Nag V.L., Singh K. Epidemiology, etiology and clinical associations of congenital heart disease identified during congenital rubella syndrome surveillance. J Trop Pediatr. 2022;68(6). doi:10.1093/tropej/fmac089.

37. Yazigi A., De Pecoulas A., Vauloup-Fellous C., Grangeot-Keros L., Ayoubi J.M., Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30(3):274-278. doi:10.3109/14767058.2016.1169526.

38. Osman M., Zakaria M., Alnofal M., Hamdoun S.A., Alissa M.S. Congenital rubella syndrome: a case report. Int J Contemp Pediatr. 2020;7(4):1-3. doi:10.18203/2349-3291.ijcp20204052.

39. Kuciene .R, Dulskienė V. Selected environmental risk factors and congenital heart defects. Medicina (Kaunas). 2008;44(11):827-832. doi:10.3390/medicina44110104.

40. Shalen E.F, McGrath L.B, Bhamidipati C.M, Garcia I.C., Ramsey K., Broberg C.S., Khan A.M. Substance Use Disorders Are Prevalent in Adults With Congenital Heart Disease and Are Associated With Increased Healthcare Use. Am J Cardiol. 2023;192:24-30. doi:10.1016/j.amjcard.2023.01.012.

41. Cipollone D., Amati F., Carsetti R., Placidi S., Biancolella M., D'Amati G., Novelli G., Siracusa G., Marino B. A multiple retinoic acid antagonist induces conotruncal anomalies, including transposition of the great arteries, in mice. Cardiovasc Pathol. 2006;15:194-202. doi:10.1016/j.carpath.2006.04.001.

42. Liu Y., Xiao A. Epigenetic regulation in neural crest development. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2011;91:788-796. doi:10.1002/bdra.20783.

43. Taylor I.M, Wiley M.J, Agur A. Retinoic acid-induced heart malformations in the hamster. Teratology. 1980;21:193-197. doi:10.1002/tera.1420210208.

44. Kuehl K.S, Loffredo C.A. Genetic and environmental influences on malformations of the cardiac outflow tract. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2005;3:1125-1130. doi:10.1586/14779072.3.6.1125.

45. Loffredo C.A, Silbergeld E.K, Ferencz C., Zhang J. Association of transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and rodenticides. Am J Epidemiol. 2001;153:529-536. doi:10.1093/aje/153.6.529.

46. Шабалдин А.В., Цепокина А.В., Шмулевич С.А., Табакаев М.В., Шабалдина Е.В. Влияние социальных, медицинских и экологических факторов на формирование спорадических врожденных пороков сердца. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(1): 14–21. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-14-21.

47. Yang B., Qu Y., Guo Y., Markevych I., Heinrich J., Bloom M.S., Bai Z., Knibbs L.C., Li S., Chen G. et al. Maternal exposure to ambient air pollution and congenital heart defects in China. Environ Int. 2021;153:106548. doi:10.1016/j.envint.2021.106548

48. Michel S., Atmakuri A., Von Ehrenstein O. Prenatal exposure to ambient air pollutants and congenital heart defects: An umbrella review. Environ Int. 2023;178:108076. doi:10.1016/j.envint.2023.108076.

49. Gorini F., Chiappa E., Gargani L., Picano E. Potential Effects of Environmental Chemical Contamination in Congenital Heart Disease. Pediatr Cardiol. 2014;35:559-568. doi:10.1007/s00246-014-0870-1.

50. Carmichael S., Yang W., Roberts E., Kegley S.E., Padula A.M., English P.B., Lammer E.J., Shaw G.M. Residential agricultural pesticide exposures and risk of selected congenital heart defects among offspring in the San Joaquin Valley of California. Environ Res. 2014;135:133-138. doi:10.1016/j.envres.2014.08.030.

51. Hu C., Huang K., Fang Y., Yang X.J., Ding K., Jiang W., Hua X.G., Huang D.Y., Jiang Z.X., Zhang X.J. Maternal air pollution exposure and congenital heart defects in offspring: A systematic review and meta-analysis. Chemosphere. 2020;253:126668. doi:10.1016/j.chemosphere.2020.126668.

REFERENCES

1. Sharipova Z.U., Ahrarova N.A., Umarova M.S. Osobennosti techeniya posleoperatsionnogo perioda u detey s vrozhdennymi porokami serdtsa. Science and innovation. 2024; 3 (Special Issue 54): 408-413. doi: 10.5281/zenodo.14185925. (In Russian)

2. Saperova E.V., Vahlova I.V. Vrozhdennye poroki serdtsa u detey: rasprostranennost', faktory riska, smertnost'. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2017; 16(2): 126-133. (In Russian)

3. Santalova G.V., Shorokhov S.E., Stadler E.R., Avramenko A.A., Gorbunova A.V., Nurullina A.V. Kriticheskie vrozhdennye poroki serdtsa novorozhdennykh. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2019; 14(5): 78-86. doi: 10.20953/1817-7646-2019-5-76-86. (In Russian)

4. Zubrzycki M., Schramm R., Costard-Jäckle A., Grohmann J., Gummert J.F., Zubrzycka M. Cardiac Development and Factors Influencing the Development of Congenital Heart Defects (CHDs): Part I. Int J Mol Sci. 2024;25(13):7117. doi:10.3390/ijms25137117.

5. Villavicencio-Guzmán L., Sánchez-Gómez C., Jaime-Cruz R., Ramírez-Fuentes T.C., Patiño-Morales C.C., Salazar-García M. Human Heart Morphogenesis: A New Vision Based on In Vivo Labeling and Cell Tracking. Life. 2023;13:165. doi:10.3390/life13010165.

6. Courtney J.A., Cnota J.F., Jones H.N. The Role of Abnormal Placentation in Congenital Heart Disease; Cause, Correlate, or Consequence? Front Physiol. 2018;9:1045. doi: 10.3389/fphys.2018.01045.

7. Cole C.R., Yutzey K.E., Brar A.K., Goessling L.S., Van Vickle-Chavez S.J., Cunningham M.W., Eghtesady P. Congenital Heart Disease Linked to Maternal Autoimmunity against Cardiac Myosin. J Immunol. 2014;192:4074-4082. doi:10.4049/jimmunol.1301264.

8. Salmeri N., Seidenari A., Cavoretto P.I., Papale M., Candiani M., Farina A. Maternal prepregnancy weight as an independent risk factor for congenital heart defect: systematic review and meta-analysis stratified by subtype and severity of defect. Ultrasound Obstet Gynecol. 2024;64(3):294-307. doi: 10.1002/uog.27659.

9. Ponasenko A.V., Tsepokina A.V. Posttranscriptional regulation in congenital heart disease: the role of miRNA. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(3):85-95. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-3-85-95. (In Russian)

10. Kelly A.C., Powell T.L., Jansson T. Placental function in maternal obesity. Clin Sci (Lond). 2020;134(8):961-984. doi:10.1042/CS20190266.

11. Artymuk N.V., Tachkova O.A., Shurygin S.N. "Porochchnyy reproduktivnyy krug" ozhireniya: obzor literatury. Doctor.Ru. 2018; (10)154: 22-26. doi: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-22-26. (In Russian)

12. Xiao-Xia Wu, Ru-Xiu Ge, Le Huang, Fu-Ying Tian, Yi-Xuan Chen, Lin-Lin Wu, Jian-Min Niu. Maternal Obesity and the Risk of Congenital Heart Defects: the Mediation Effect of Pregestational Diabetes. Preprint 20 April 2021. doi:10.21203/rs.3.rs-430110/v1

13. Liang J. Progress of pregestational diabetes mellitus and congenital heart defects. Int J Pediatr. 2010;37:484-486. doi:10.3760/CMA.J.ISSN.1673-4408.2010.05.014.

14. Chen Z., Mao S., Guo L., Qin J., Yang L.X., Liu Y. Effect of maternal pregestational diabetes mellitus on congenital heart diseases. World J Pediatr. 2022;19:303-314. doi:10.1007/s12519-022-00582-w.

15. Sharifi A., Ekram K., Wali W. The spectrum of congenital heart defects in neonates of diabetic mothers. Pediomaternal Nurs J. 2023;9(2). doi:10.20473/pmnj.v9i2.39020.

16. Chen L., Yang T., Chen L., Wang L., Wang T., Zhao L., Ye Z., Zhang S., Luo L., Zheng Z., Qin J. Risk of congenital heart defects in offspring exposed to maternal diabetes mellitus: An updated systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2019;300:1491-1506. doi:10.1007/s00404-019-05289-4.

17. Ibrahim S., Gaborit B., Lenoir M., Collod-Beroud G., Stefanovic S. Maternal Pre-Existing Diabetes: A Non-Inherited Risk Factor for Congenital Cardiopathies. Int J Mol Sci. 2023;24:16258. doi:10.3390/ijms242316258.

18. Köse S., Sözlü S., Bölükbaşi H., Ünsal N., Gezmen-Karadağ M. Obesity is associated with folate metabolism. Int J Vitam Nutr Res. 2020;90(3-4):353-364. doi:10.1024/0300-9831/a000602.

19. Gu Q., Li Y., Cui Z.L., Luo X.P. Homocysteine, folate, vitamin B12 and B6 in mothers of children with neural tube defects in Xinjiang, China. Acta Paediatr. 2012;101:e486-e490. doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02781.x.

20. Mitchell L.E., Long J., Garbarini J., Paluru P., Goldmuntz E. Variants of folate metabolism genes and risk of left-sided cardiac defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010;88:48-53. doi:10.1002/bdra.20635.

21. Li F. Folic acid and birth defects. Int J Pediatr. 2019;46:640-643. doi:10.3760/CMA.J.ISSN.1673-4408.2019.09.006.

22. Liu H., Ou J., Chen Y., Chen Q., Luo M., Wang T., Qin J. Association of Maternal Folate Intake and Offspring MTHFD1 and MTHFD2 Genes with Congenital Heart Disease. Nutrients. 2023;15:3502. doi:10.3390/nu15163502.

23. Yelbuz T.M, Waldo K.L, Kumiski D.H, Stadt H.A., Wolfe R.R., Leatherbury L., Kirby M.L. Shortened outflow tract leads to altered cardiac looping after neural crest ablation. Circulation. 2002;106:504-510. doi:10.1161/01.CIR.0000023044.44974.8A.

24. Szymanski P., Klisiewicz A., Lubiszewska B., Lipczyńska M., Konka M., Kuśmierczyk M., Hoffman P. Functional anatomy of tricuspid regurgitation in patients with systemic right ventricles. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23:504-510. doi:10.1016/j.echo.2010.02.006.

25. Liu S., Joseph K., Lisonkova S., Rouleau J., Van Den Hof M., Sauve R., Kramer M. Association Between Maternal Chronic Conditions and Congenital Heart Defects: A Population-Based Cohort Study. Circulation. 2013; 128: 583–589. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001054.

26. Kilkenny K., Frishman W. Preeclampsia's Cardiovascular

Aftermath: A Comprehensive Review of Consequences for Mother and Offspring. Cardiology in review. 2024. doi:10.1097/CRD.0000000000000639.

27. Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Gogel' L.Yu., Azamatov A.R., Ermetov V.K. Perinatal'nyj podhod k klinicheskoj klassifikacii khronicheskoj placentarnoj nedostatochnosti: standartizaciya diagnostiki i akusherskoj taktiki. Nauka i innovacii v medicine. 2019; 4 (1): 8–15. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-1-8-15. (In Russian)

28. Brodwall K., Leirgul E., Greve G., Vollset S., Holmstrøm H., Tell G., Øyen N. Possible Common Aetiology behind Maternal Preeclampsia and Congenital Heart Defects in the Child: a Cardiovascular Diseases in Norway Project Study. Paediatric and perinatal epidemiology. 2016; 30 (1): 76–85. doi:10.1111/ppe.12252.

29. Liu J., Zhao G., Xie J., Wu S., Li B., Yao J. There is a Strong Association between Early Preeclampsia and Congenital Heart Defects: A Large Population-Based, Retrospective Study. Gynecologic and Obstetric Investigation. 2020; 86: 40–47. doi:10.1159/000506804.

30. Emanuel J., Iannuzzelli A., Venkataraman V. Investigating the Link Between Preeclampsia/Eclampsia in Mothers and Cardiovascular Risk Among Their Neurodivergent Children. Research Posters. 2024. doi:10.31986/issn.2689-0690_rdw.stratford_research_day.141_2024.

31. Lin S., Herdt-Losavio M., Gensburg L., Marshall E., Druschel C. Maternal asthma, asthma medication use, and the risk of congenital heart defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009;85:161-168. doi:10.1002/bdra.20523.

32. Szabó A, Mayor R. Mechanisms of neural crest migration. Annu Rev Genet. 2018;52:43-63. doi:10.1146/annurev-genet-120417-031559.

33. Chernova T.M., Timchenko V.N., Pavlova E.B., Barakina E.V. Vrozhdennye krasnukha i kor' v periode global'noy likvidatsii. Pediatria. 2019;98(3):172-179. (In Russin)

34. George S., Viswanathan R., Sapkal G. Molecular aspects of the teratogenesis of rubella virus. Biol Res. 2019;52:47. doi:10.1186/s40659-019-0254-3.

35. Bilz N., Willscher E., Binder H., Böhnke J., Stanifer M.L., Hübner D., Boulant S., Liebert U.G., Claus C. Teratogenic Rubella Virus Alters the Endodermal Differentiation Capacity of Human Induced Pluripotent Stem Cells. Cells. 2019;8:870. doi:10.3390/cells8080870.

36. Priyanka P., Vyas V., Deora S., Nag V.L., Singh K. Epidemiology, etiology and clinical associations of congenital heart disease identified during congenital rubella syndrome surveillance. J Trop Pediatr. 2022;68(6). doi:10.1093/tropej/fmac089.

37. Yazigi A., De Pecoulas A., Vauloup-Fellous C., Grangeot-Keros L., Ayoubi J.M., Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30(3):274-278. doi:10.3109/14767058.2016.1169526.

38. Osman M., Zakaria M., Alnofal M., Hamdoun S.A., Alissa M.S. Congenital rubella syndrome: a case report. Int J Contemp Pediatr. 2020;7(4):1-3. doi:10.18203/2349-3291.ijcp20204052.

39. Kuciene .R, Dulskienė V. Selected environmental risk factors and congenital heart defects. Medicina (Kaunas). 2008;44(11):827-832. doi:10.3390/medicina44110104.

40. Shalen E.F, McGrath L.B, Bhamidipati C.M, Garcia I.C., Ramsey K., Broberg C.S., Khan A.M. Substance Use Disorders Are Prevalent in Adults With Congenital Heart Disease and Are Associated With Increased Healthcare Use. Am J Cardiol. 2023;192:24-30. doi:10.1016/j.amjcard.2023.01.012.

41. Cipollone D., Amati F., Carsetti R., Placidi S., Biancolella M., D'Amati G., Novelli G., Siracusa G., Marino B. A multiple retinoic acid antagonist induces conotruncal anomalies, including transposition of the great arteries, in mice. Cardiovasc Pathol. 2006;15:194-202. doi:10.1016/j.carpath.2006.04.001.

42. Liu Y., Xiao A. Epigenetic regulation in neural crest development. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2011;91:788-796. doi:10.1002/bdra.20783.

43. Taylor I.M, Wiley M.J, Agur A. Retinoic acid-induced heart malformations in the hamster. Teratology. 1980;21:193-197. doi:10.1002/tera.1420210208.

44. Kuehl K.S, Loffredo C.A. Genetic and environmental influences on malformations of the cardiac outflow tract. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2005;3:1125-1130. doi:10.1586/14779072.3.6.1125.

45. Loffredo C.A, Silbergeld E.K, Ferencz C., Zhang J. Association of transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and rodenticides. Am J Epidemiol. 2001;153:529-536. doi:10.1093/aje/153.6.529.

46. Shabaldin A.V., Tsepokina A.V., Shmulevich S.A., Tabakaev M.V., Shabaldina E.V. Vliyanie sotsial'nykh, meditsinskikh i ekologicheskikh faktorov na formirovanie sporadicheskikh vrozhdennykh porokov serdtsa. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2018; 63(1): 14–21. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-14-21 (In Russian)

47. Yang B., Qu Y., Guo Y., Markevych I., Heinrich J., Bloom M.S., Bai Z., Knibbs L.C., Li S., Chen G. et al. Maternal exposure to ambient air pollution and congenital heart defects in China. Environ Int. 2021;153:106548. doi:10.1016/j.envint.2021.106548

48. Michel S., Atmakuri A., Von Ehrenstein O. Prenatal exposure to ambient air pollutants and congenital heart defects: An umbrella review. Environ Int. 2023;178:108076. doi:10.1016/j.envint.2023.108076.

49. Gorini F., Chiappa E., Gargani L., Picano E. Potential Effects of Environmental Chemical Contamination in Congenital Heart Disease. Pediatr Cardiol. 2014;35:559-568. doi:10.1007/s00246-014-0870-1.

50. Carmichael S., Yang W., Roberts E., Kegley S.E., Padula A.M., English P.B., Lammer E.J., Shaw G.M. Residential agricultural pesticide exposures and risk of selected congenital heart defects among offspring in the San Joaquin Valley of California. Environ Res. 2014;135:133-138. doi:10.1016/j.envres.2014.08.030.

51. Hu C., Huang K., Fang Y., Yang X.J., Ding K., Jiang W., Hua X.G., Huang D.Y., Jiang Z.X., Zhang X.J. Maternal air pollution exposure and congenital heart defects in offspring: A systematic review and meta-analysis. Chemosphere. 2020;253:126668. doi:10.1016/j.chemosphere.2020.126668.

Для цитирования: *Сережкина Ю.В., Санталова Г.В., Порецкова Г.Ю., Тарасова В.Г., Баринова Е.В. Анализ факторов, влияющих на формирование врожденных пороков сердца у детей (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 112-120. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-112-120*

To cite: *Serezhkina Yu.V., Santalova G.V., Poretskova G.Yu., Tarasova V.G., Barinova E.V. Analysis of factors affecting the formation of congenital heart defects in children (literary review). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 112-120. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-112-120*

УДК 616.125.2
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-121-126

ЛЕВОСТОРОННЕЕ ТРЕХПРЕДСЕРДНОЕ СЕРДЦЕ У ВЗРОСЛОГО БОЛЬНОГО: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.В. Гордеева[1, 2], К.В. Карабахциева[2], А.М. Намитоков[1, 2], Н.В. Кижватова[1, 2], Н.В. Чумаченко[2], Е.К. Донец[2], Е.Д. Космачева[1, 2]

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

Основные положения

• Трехпредсердное сердце – врожденный порок, при котором предсердие разделено фиброзно-мышечной мембраной на две камеры. Чаще встречается мембрана левого предсердия, которая может быть ассоциирована с более высокой частотой возникновения фибрилляции предсердий. Частота аномалии составляет менее 0,1% всех врожденных пороков и преимущественно диагностируется в младенческом возрасте. Мы представляем клинический случай левостороннего трехпредсердного сердца у мужчины в возрасте 38 лет.

Резюме

Трехпредсердное сердце – один из наиболее редко встречаемых врожденных пороков сердца, диагностируется и корригируется в младенческом возрасте. Однако при значительной площади фенестрации пациенты могут быть бессимптомными в течение всей жизни. В статье описан случай диагностики и наблюдения данного заболевания у мужчины 38 лет. Порок был диагностирован в возрасте 17 лет, от оперативной коррекции пациент воздержался, клиническая симптоматика в форме пароксизмов фибрилляции предсердий появилась лишь в 30 лет. Пациент наблюдается кардиологами и кардиохирургами, вне пароксизмов фибрилляции предсердий удовлетворительно переносит физическую нагрузку, не имеет признаков застоя в малом круге кровообращения по данным зондирования, продолжает прием антикоагулянтов и антиаритмических препаратов и по-прежнему воздерживается от оперативного лечения. Представленный клинический случай демонстрирует, что редкий врожденный порок сердца может быть причиной фибрилляции предсердий у молодого взрослого, длительно бывшего бессимптомным.

Ключевые слова Врождённый порок сердца • Трехпредсердное сердце • Фибрилляция предсердий

Поступила в редакцию: *12.03.2025;* ***поступила после доработки:*** *02.04.2025;* ***принята к печати:*** *30.04.2025*

CASE STUDY

CONGENITAL HEART DISEASE IN ADULTS: COR TRIATRIATUM

E.V. Gordeeva[1, 2], K.V. Karabakhtsieva[2], A.M. Namitokov[1, 2], N.V. Khijvatova[1, 2], N.V. Chumachenko[2], E.K. Donets[2], E.D. Kosmacheva[1, 2]

[1] Kuban State Medical University, 4, Mitrofana Sedina St., Krasnodar, Russian Federation, 350063; [2] State Budgetary Healthcare Institution "Research Institution – Regional Clinical Hospital No.1 named after professor S.V. Ochapovsky" of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, 167, 1st May St., Krasnodar, Russian Federation, 350086

Highlights

• Cor triatriatum is a congenital heart disease that occurs when the atrium is divided into two chambers by a fibro-muscular membrane, the left-sided atrial membrane is more common; it can be associated with a higher incidence of atrial fibrillation. The anomaly incidence rate is less than 0.1% of all congenital malformations and it is mainly diagnosed in infancy. We present a clinical case that describe cor triatriatum in a 38-year-old man.

Для корреспонденции: *Елена Викторовна Гордеева, duet76@mail.ru, ул. имени Митрофана Седина, 4, Краснодар, Российская Федерация, 350063*
Corresponding author: *Elena V. Gordeeva, duet76@mail.ru, address: 4, Mitrofana Sedina St., Krasnodar, Russian Federation, 350063*

Abstract

A triatrial heart is one of the rarest congenital heart defects, diagnosed and corrected in infancy. However, with a significant area of fenestrations, patients may remain asymptomatic throughout their life. This article describes the case of a 38-year-old man who was diagnosed at the age of 17. He chose not to undergo surgical correction, and clinical symptoms in the form of paroxysms of atrial fibrillation only appeared at age 30. The patient is observed by cardiologists and cardiothoracic surgeons, tolerates physical exertion well outside of the atrial fibrillation paroxysms, shows no signs of congestion in the pulmonary circulation according to catheterization data, continues to take anticoagulant and antiarrhythmic therapy, and still refrains from surgical treatment. The presented clinical case demonstrates that a rare congenital heart defect can be a cause of atrial fibrillation in a young adult who has been asymptomatic for a long time.

Keywords Atrial fibrillation • Congenital heart disease • Cor triatriatum

Received: *12.03.2025;* ***received in revised form:*** *02.04.2025;* ***accepted:*** *30.04.2025*

Список сокращений

ЛП – левое предсердие
ЛТПС – левостороннее трехпредсердное сердце
ПТПС – правостороннее трехпредсердное сердце
СН – сердечная недостаточность
ТПС – трехпредсердное сердце
ФП – фибрилляция предсердий

Введение

Трехпредсердное сердце (ТПС) – один из наиболее редко встречаемых врожденных пороков сердечно-сосудистой системы, при котором в предсердии формируется тонкая фиброзно-мышечная мембрана с одним или несколькими отверстиями, разделяющая предсердие на две камеры. Аномалия впервые описана в 1868 г. W. Church, определение порока и название cor triatriatum сформулировано H. Borst в 1905 г. [1]. В зависимости от затронутого предсердия выделяют левосторонний вариант (ЛТПС), составляющий 0,1% всех врожденных пороков сердца, и правосторонний (ПТПС), встречающийся еще реже – в менее 0,01% случаев [2]. При cor triatriatum sinister в проксимальную камеру впадают легочные вены, в то время как дистальная камера сообщается с полостью левого желудочка посредством митрального клапана [3]. В настоящее время отсутствуют регламентированные подходы к ведению таких пациентов. Мы представляем клинический случай левостороннего трехпредсердного сердца у взрослого мужчины.

Клинический случай

Мужчина, 38 лет, наблюдается в ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1» с 17 лет с врожденным пороком сердца – ЛТПС, от предложенной хирургической коррекции пациент воздерживался. Толерантность к физическим нагрузкам была высокой: занимался спортом, не предъявляя жалоб. В течение 8 лет мужчину беспокоили пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП), сопровождавшиеся общей слабостью, болью в грудной клетке. Признаков сердечной недостаточности (СН) при объективном осмотре не зарегистрировано, при этом отмечено снижение фракции выброса левого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии до 37% по Simpson. При поступлении в стационар в связи с одним из таких пароксизмов больному выполнена трансторакальная эхокардиография (рис. 1), подтвердившая наличие ЛТПС: в полости левого предсердия (ЛП) лоцировалась дополнительная гиперэхогенная линейная структура (мембрана) от межпредсердной перегородки к боковой стенке, разделявшая ЛП на два отдела. В мембране определялся

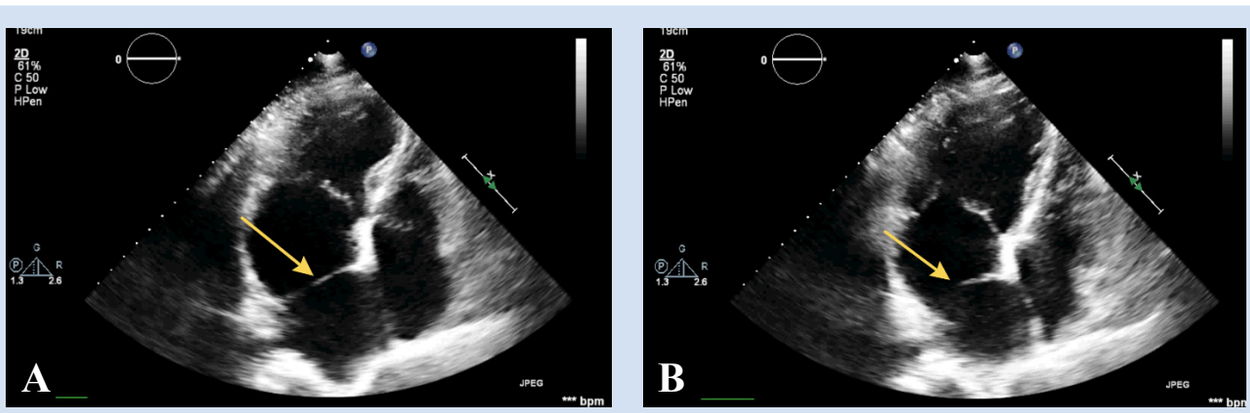


Рисунок 1. Трансторакальная эхокардиография при поступлении (4-камерная апикальная позиция): *A* – систола левого желудочка; *B* – диастола левого желудочка. Желтой стрелкой указана внутрипредсердная мембрана

Figure 1. TTE performed on presentation: apical 4-chamber view. *A*) LV systole; *B*) LV diastole. The yellow arrow indicates an atrial membrane

дефект локации 15 мм с турбулентным диастолическим потоком с максимальным градиентом диастолического давления между отделами предсердия около 11 мм рт. ст. и средним градиентом 6 мм рт. ст. Левые легочные вены впадали в нижний отдел ЛП, правые – в верхнюю часть ЛП. Выявлены эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (индексированная масса миокарда левого желудочка – 140 г/м^2, относительная толщина стенки левого желудочка – 0,28), дилатация обоих предсердий (правое предсердие: 40 × 62 мм, ЛП: 61 × 83 мм), левый желудочек не расширен: отношение конечного диастолического объема к площади поверхности тела – 58,9 мл/м^2, снижение сократимости миокарда левого желудочка на фоне пароксизма ФП, восстановившаяся после кардиоверсии, умеренная недостаточность аортального, митрального и трикуспидального клапанов, систолическое давление в легочной артерии – 30 мм рт. ст.

Вне пароксизма нарушения ритма электрокардиограмма без изменений (рис. 2). На рентгенограмме органов грудной клетки патологических изменений не выявлено (рис. 3).

Выполнены тест 6-минутной ходьбой (450 м, I функциональный класс), компьютерная томография сердца (рис. 4), коронароангиография (гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не выявлено), зондирование полостей сердца (показатели в пределах нормальных значений: давление (систолическое/диастолическое/среднее) в легочной артерии – 29/9/14, в аорте – 129/84/99, в правом желудочке – 30/2/8 мм рт. ст.

При поступлении в анализах крови отмечены незначительное повышение аланинаминотрансферазы сыворотки до 43,0 мкмоль/л (0–35,0) и креатинфосфокиназы до 497 ед/л (менее 200), нормализовавшиеся за время госпитализации, повышенные показатели липидного профиля (триглицериды – 1,73 ммоль/л, общий холестерин – 6,12 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 4,45 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 0,88 ммоль/л). Значения креатинфосфокиназы-МВ, тропонина I, мозгового натрийуретического пептида (NT pro-BNP) (71,20 пг/мл) находились в пределах референсных значений.

На фоне лечения (амиодарон – 600 мг/сут, ривароксабан – 20 мг\сутки, аторвастатин – 40 мг\сутки, спиронолактон – 50 мг/сут) восстановился синусовый ритм, общее самочувствие пациента улучшилось, фракция выброса увеличилась до 55% по Simpson (остальные ЭхоКГ-признаки без значимых изменений).

Обсуждалось оперативное лечение в объеме резекции внутрипредсердной мембраны. От возможной хирургической коррекции порока пациент отказался. Принято решение продолжить наблюдение и консервативное ведение, включающее антикоагулянтную, антиаритмическую терапию. На контрольном осмотре через 6 мес. пациент не предъявлял жалоб, состояние с момента выписки из стационара оставалось стабильным, пароксизмы ФП за все это время не рецидивировали.

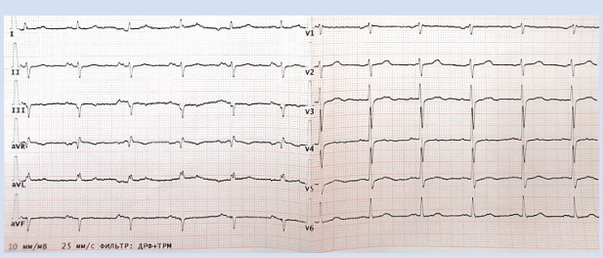


Рисунок 2. Электрокардиограмма. Синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 71 уд/мин. Электрическая ось сердца нормально расположена
Figure 2. ECG. Sinus rhythm with HR 71 beats/min. Normal electrical cardiac axis

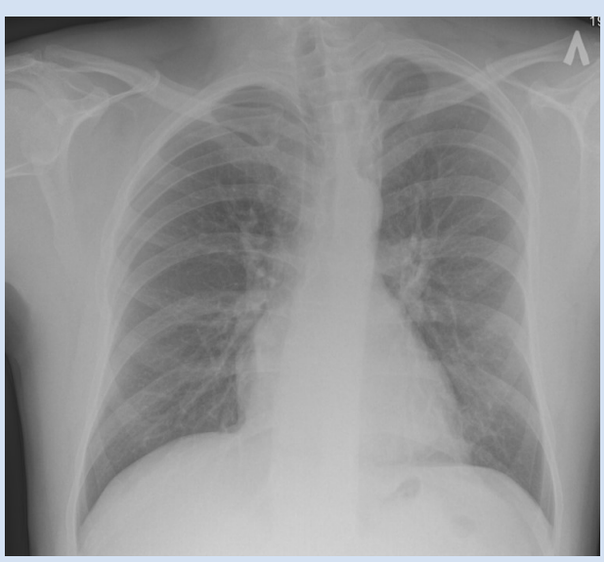


Рисунок 3. Рентгенограмма органов грудной клетки
Figure 3. Chest radiograph

Обсуждение

ТПС диагностируется и корригируется преимущественно в младенчестве, однако сообщается о случаях впервые выявленного cor triatriatum как в пренатальном периоде [4, 5], так и у пациентов 70–82 лет [6].

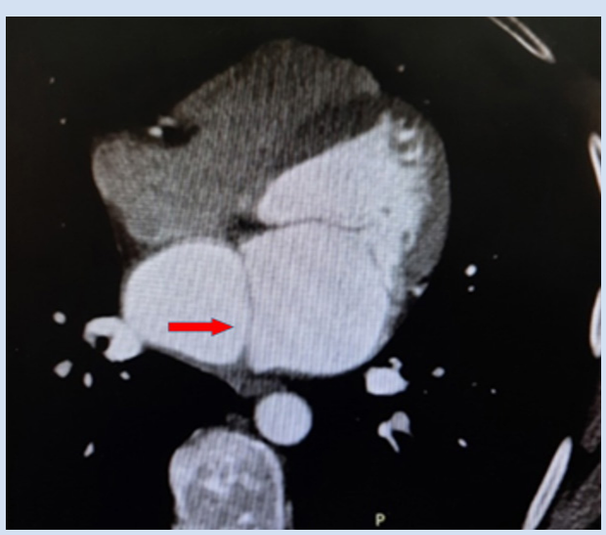


Рисунок 4. Компьютерная томография сердца. Красной стрелкой указана внутрипредсердная мембрана
Figure 4. Heart CT. The red arrow indicates an atrial membrane

Средний возраст выявления ЛТПС среди взрослых составляет 43 года [6]. Степень выраженности клинической картины связана с размером отверстия между добавочной и истинной камерой предсердия. Если препятствие в ЛП оказывается гемодинамически значимым, симптомы застоя в малом круге кровообращения и легочной гипертензии появляются в раннем неонатальном периоде, манифестируя отеком легких. В младенческом возрасте отмечаются задержка роста и физического развития, дыхательные нарушения, кровохарканье, аритмии, тромбоэмболические осложнения. Смертность в отсутствие хирургической коррекции может достигать 75%. Если мембрана не создает значимого препятствия кровотоку, пациенты могут оставаться асимптомными до старческого возраста, однако у них могут развиться признаки застоя в легких после чрезмерного введения жидкости, ожогов, травм и сепсиса [7]. Беременность и послеродовый период связаны с гипердинамическим кровообращением и могут обусловить симптомы острой декомпенсации СН [8]. ЛТПС связано со значительно более высокими показателями ФП и инсульта, чем ПТПС. Описана ФП у пациентов с частотой 14,65% ЛТПС и 12,5% ПТПС [9].

Электрографические изменения при ЛТПС варьируют от нормы до гипертрофии правого желудочка, отклонения электрической оси сердца вправо и паттерна S1Q3T3, свидетельствующие о легочной артериальной гипертензии. Эхокардиография является методом выбора в диагностике ТПС, позволяет определить точное местоположение дефекта, а также размер камер, дефектов мембраны и наличие у пациента стеноза клапана. Измерения среднего и максимального градиентов трансмембранного давления и максимальной скорости оцениваются с помощью импульсно-волновой допплерографии. На тяжелую обструкцию указывает максимальная допплеровская скорость, превышающая 2 м/с. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография позволяют получить лучшее пространственное разрешение и многоплоскостные реконструкции изображений для выявления межпредсердной мембраны и турбулентного потока. Катетеризация сердца используется для оценки давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления.

В представленном нами случае обращало внимание отсутствие выраженных симптомов СН на фоне синусового ритма (тест 450 м), признаков легочной гипертензии по результатам зондирования полостей сердца и вместе с тем выраженная дилатация левых камер сердца, умеренная недостаточность митрального клапана и рецидивирующие пароксизмы ФП, которые могут рассматриваться в качестве показания к оперативному лечению порока.

Единственным радикальным способом лечения остается резекция внутрипредсердной мембраны. Гемодинамические показания к оперативному лечению аналогичны таковым при митральном стенозе и определяются степенью создаваемой мембраной обструкции. Впервые оперативное лечение ЛТПС доступом через срединную стернотомию выполнено в 1955 г. J. Lewis. В литературе описан благоприятный прогноз при хирургической коррекции порока [10, 11]. В тех случаях, когда операция не может быть выполнена, методом выбора может стать чрескожная декомпрессия ЛП (перфорация внутрипредсердной мембраны с дальнейшей баллонной дилатацией).

Взрослые пациенты с ЛТПС имеют повышенный риск кардиоэмболических осложнений как при ФП, так и без нее [9, 12], что требует назначения антикоагулянтов. Однако крупных исследований по оценке безопасности и эффективности антитромботической терапии не проводилось. Встречаются описания случаев, демонстрирующих результаты применения тех или иных антикоагулянтов. С учетом предполагаемого сходства гемодинамики при ЛТПС и митральном стенозе высказывается мнение о предпочтительности применения варфарина или низкомолекулярных гепаринов в сравнении с пероральными антикоагулянтами [12]. Помимо профилактики тромбоэмболических осложнений медикаментозная терапия включает контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений или ритма при наличии аритмии, лечение явлений СН. В целом консервативное ведение не отличается от такового у пациентов с митральным стенозом.

Описанный нами пациент продолжает наблюдение в ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1», в настоящее время предпочитает воздержаться от хирургической коррекции порока. Больному проводятся динамическая оценка клинических симптомов, показателей ЭхоКГ и соответствующая терапия.

Заключение

ТПС остается одним из наиболее редко встречаемых врожденных пороков сердца. Благодаря стремительному техническому совершенствованию методов визуализации в кардиологии диагноз «трехпредсердное сердце» встречается все чаще и может быть причиной симптомов СН, нарушений ритма сердца и кардиоэмболических осложнений. Не существует единых принципов терапии таких больных, однако большинство авторов обсуждают назначение антикоагулянтов по аналогии с рекомендованным лечением пациентов с ФП [9, 12].

Конфликт интересов

Е.В. Гордеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Карабахциева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Намитоков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.В. Кижватова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.В. Чумаченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.К. Донец заявляет об отсут-

ствии конфликта интересов. Е.Д. Космачева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Гордеева Елена Викторовна, кандидат медицинских наук доцент кафедры терапии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация; врач-терапевт государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4048-5308

Карабахциева Карина Витальевна, врач-кардиолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1543-2987

Намитоков Алим Муратович, доцент кафедры терапии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация; заведующий кардиологическим отделением № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5866-506X

Кижватова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук доцент кафедры терапии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация; заведующий отделением экспертизы качества государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1477-5061

Чумаченко Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук врач-кардиолог кардиологического отделения № 3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5690-2482

Донец Екатерина Константиновна, врач-кардиолог кардиологического отделения № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5588-0768

Космачева Елена Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой терапии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация;

Author Information Form

Gordeeva Elena V., PhD, Associate Professor at the Department of Therapy No. 1 of the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation; Therapist of State Budgetary Healthcare Institution “Research Institution – Regional Clinical Hospital No.1 named after professor S.V. Ochapovsky” of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4048-5308

Karabakhtsieva Karina V., cardiologist of the admission department, State Budgetary Healthcare Institution “Research Institution – Regional Clinical Hospital No.1 named after professor S.V. Ochapovsky” of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1543-2987

Namitokov Alim M., PhD, Associate Professor of the Therapy Department No. 1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation; Head of Cardiology Department No. 2 for Patients with Myocardial Infarction, State Budgetary Healthcare Institution “Research Institution – Regional Clinical Hospital No.1 named after professor S.V. Ochapovsky” of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5866-506X

Kizhvatova Natalya V., PhD, Associate Professor of the Therapy Department No. 1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation; Head of Quality Expertise Department, State Budgetary Healthcare Institution “Research Institution – Regional Clinical Hospital No.1 named after professor S.V. Ochapovsky” of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1477-5061

Chumachenko Natalya V., PhD, Cardiologist of Cardiology Department No. 3, State Budgetary Healthcare Institution “Research Institution – Regional Clinical Hospital No.1 named after professor S.V. Ochapovsky” of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5690-2482

Donets Ekaterina K., Cardiologist of Cardiology Department No. 2 for Patients with Myocardial Infarction, State Budgetary Healthcare Institution “Research Institution – Regional Clinical Hospital No.1 named after professor S.V. Ochapovsky” of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5588-0768

Kosmacheva Elena D., PhD, Professor, Head of the Department of Therapy No. 1 of the Institute of Continuous Education of the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation; Deputy Chief Physician for the Medical Department of the State Budgetary Healthcare Institution “Research Institution – Regional Clinical Hospital No.1 named

заместитель главного врача по медицинской части государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация; главный кардиолог ЮФО и Краснодарского края; **ORCID** 0000-0001-8600-0199

after professor S.V. Ochapovsky" of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5690-2482

Вклад авторов в статью	**Author Contribution Statement**
ГЕВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	*GEV* – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content
ККВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	*KKV* – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content
НАМ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	*NAM* – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content
КНВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	*KNV* – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content
ЧНВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	*ChNV* – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content
ДЕК – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	*DEK* – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content
КЕД – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	*KED* – 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 / REFERENCES

1. Borst H. Ein cor triatriatum. Zentralble Allg Pathol. 1905;16:812–5.
2. Nassar P.N., Hamdan R.H. Cor Triatriatum Sinistrum: Classification and Imaging Modalities. Eur J Cardiovasc Med. 2011;1(3):84-87. doi: 10.5083/ejcm.20424884.21.
3. Ather B., Meredith A., Siddiqui W.J. Cor Triatriatum. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
4. Marín-García J., Tandon R., Lucas R.V. Jr., Edwards J.E.. Cor triatriatum: study of 20 cases. Am J Cardiol. 1975;35(1):59-66. doi: 10.1016/0002-9149(75)90559-7.
5. Matsubara Y., Inamura N., Takada N., Fujita T. Prenatal diagnosis of cor triatriatum sinister. Ultrasound Obstet Gynecol. 2023; 61: 124-126. doi:10.1002/uog.26099.
6. Rudienė V., Hjortshøj C.M.S., Glaveckaitė S., Zakarkaitė D., Petrulionienė Ž., Gumbienė L., Aidietis A., Søndergaard L. Cor triatriatum sinistrum diagnosed in the adulthood: a systematic review. Heart. 2019;105(15):1197-1202. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314714.
7. Jha A.K., Makhija N. Cor Triatriatum: A Review. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2017;21(2):178-185. doi: 10.1177/1089253216680495.
8. Karas B.J., Ramirez E., Humbarger C., Yaacoub A. Malignant pulmonary edema in a pregnant woman caused by cor triatriatum. Obstet Gynecol. 2013;122(2 Pt 2):505-507. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182955b99.
9. Ullah W., Sattar Y., Rauf H., Roomi S., Shah M.I. A Systematic Review of a Long-forgotten Cause of Atrial Fibrillation and Stroke: Cor Triatriatum. Cureus. 2019;11(12):e6371. doi: 10.7759/cureus.6371.
10. Saxena P., Burkhart H.M., Schaff H.V., Daly R., Joyce L.D., Dearani J.A. Surgical repair of cor triatriatum sinister: the Mayo Clinic 50-year experience. Ann Thorac Surg. 2014;97(5):1659-63. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.12.046.
11. Yaroglu Kazanci S., Emani S., McElhinney D.B. Outcome after repair of cor triatriatum. Am J Cardiol. 2012;109(3):412-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.09.029.
12. Zaw H.H. Cor Triatriatum and Recurrent Thromboembolic Stroke. Eur J Case Rep Intern Med. 2022;9(12):003668. doi: 10.12890/2022_003668.

Для цитирования: *Гордеева Е.В., Карабахциева К.В., Намитоков А.М., Кижватова Н.В., Чумаченко Н.В., Донец Е.К., Космачева Е.Д. Левостороннее трехпредсердное сердце у взрослого больного: клинический случай. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 121-126. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-121-126*

To cite: *Gordeeva E.V., Karabakhtsieva K.V., Namitokov A.M., Khijvatova N.V., Chumachenko N.V., Donets E.K., Kosmacheva E.D. Congenital heart disease in adults: cor triatriatum. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 121-126. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-121-126*

УДК 616-006.326.03
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-127-132

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОЙ ЛИПОМЫ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

М.С. Латышев, И.М. Цискаридзе, Т.А. Симонян, Е.А. Помазанова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рублевское шоссе, 135, Москва, Российская Федерация, 121552

Основные положения

• Инвазивная липома сердца представляет собой редкую доброкачественную опухоль сердца, способную, в зависимости от размеров и локализации, создавать жизнеугрожающие состояния. В статье сообщается о редком случае хирургического лечения инвазивной липомы правого предсердия.

Резюме

Целью сообщения является демонстрация редкого случая хирургического лечения инвазивной липомы правого предсердия. Пациентка Я., 46 лет, поступила в отделение с жалобами на периодические приступы учащенного аритмичного сердцебиения. Данные электрокардиографии: ритм правильный, синусовый, частота сердечных сокращений 79 уд/мин. Данные трансторакальной эхокардиографии: в полости правого предсердия визуализируется дополнительное флотирующее гетерогенное образование округлой формы с неровным контуром, размером 32 × 29 мм, крепящееся к устью верхней полой вены. По результатам компьютерной и магнитно-резонансной томографии с контрастированием также отмечено распространение объемного образования в стенку правого предсердия и экстракардиально. Выполнены хирургическое удаление объемного образования правого предсердия, пластика правого предсердия ксеноперикардиальной заплатой, шовная аннулопластика трикуспидального клапана по де Вега в условиях искусственного кровообращения (77 мин) на работающем сердце. Размер наружной части опухоли составил 30 × 70 мм, внутренней – 40 × 50 мм. Послеоперационный период протекал без осложнений. Микроскопическое исследование объемного образования показало гистологическую картину липомы сердца. В заключение необходимо отметить, что инвазивная липома правого предсердия – редкая доброкачественная опухоль сердца, каждое сообщение о которой представляет значительный научный интерес. Важно раннее (с момента ее выявления) хирургическое удаление липомы в связи с возможным риском разрастания и инфильтрации в прилегающие структуры. Для предоперационного планирования необходимы точные данные о локализации опухоли и ее прорастании в соседние структуры сердца.

Ключевые слова Новообразования сердца • Липома • Клинический случай • Кардиохирургия

Поступила в редакцию: *08.04.2025;* ***поступила после доработки:*** *14.05.2025;* ***принята к печати:*** *01.06.2025*

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

SURGICAL TREATMENT OF INVASIVE CARDIAC LIPOMA: CASE REPORT

M.S. Latyshev, I.M. Tsiskaridze, T.A. Simonyan, E.A. Pomazanova

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, 135, Rublevskoe Highway, Moscow, Russian Federation, 121552

Highlights

• Invasive cardiac lipoma is a rare benign cardiac tumor that can cause life-threatening conditions depending on its size and location. This article reports a rare case of surgical treatment of an invasive lipoma of the right atrium.

Для корреспонденции: *Тельман Аронович Симонян, teo782@mail.ru; адрес: Рублевское шоссе, 135, Москва, Российская Федерация, 121552*

Corresponding author: *Telman A. Simonyan, teo782@mail.ru; address: 135, Rublevskoe shosse, Moscow, Russian Federation, 121552*

Abstract

The aim of this research is to demonstrate a rare case of surgical treatment of an invasive lipoma of the right atrium. Patient Ya., female, 46 years old, was admitted to the department with periodic attacks of rapid arrhythmic heartbeat. ECG: the rhythm is regular, sinus, 79 beats/min heart rate. According to transthoracic echocardiography: an additional floating heterogeneous formation of a round shape with an uneven contour, measuring 32 × 29 mm, attached to the junction of the superior vena cava was visualized and it was placed in the cavity of the right atrium. According to the results of CT and MRI with contrast the cardiac tumor growing into the right atrium wall and extracardially was also visualized. An operation was performed to remove the cardiac tumor of the right atrium, to reconstruct the right atrium with a xenopericardial patch and de Vega tricuspid valve annuloplasty on the beating heart with cardiopulmonary bypass (77 minutes). The size of the outer part of the tumor was 30 × 70 mm, the inner – 40 × 50 mm. The postoperative period proceeded without complications. Microscopic examination of cardiac tumor showed a histological picture of a cardiac lipoma. In conclusion, it should be noted that invasive lipoma of the right atrium is a rare benign tumor of the heart and this research is of scientific interest for the further study of this phenomenon. Early surgical removal of the lipoma is important, taking into account its characteristics, due to the possible risk of tumor growth and infiltration into the surrounding structure. Preoperative planning requires accurate data on the location of the tumor and its infiltration into the adjacent heart structure.

Keywords Heart neoplasms • Lipoma • Case report • Cardiac surgery

Received: *08.04.2025;* ***received in revised form:*** *14.05.2025;* ***accepted:*** *01.06.2025*

Введение

Инвазивная липома сердца – редкая доброкачественная опухоль сердца, возникающая из жировой ткани. Хотя липома сердца является доброкачественным образованием, она может создавать серьезные клинические проблемы из-за инфильтрации в соседние структуры, вызывая обструкцию, аритмии и нестабильную гемодинамику. Несмотря на редкость, данная патология требует своевременного выявления и лечения [1]. Мы представляем редкий случай хирургического лечения инвазивной липомы правого предсердия.

Клинический случай

Пациентка 46 лет поступила в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с жалобами на периодические кратковременные приступы учащенного аритмичного сердцебиения. Приступы наблюдались в течение последних 5 лет. Впервые объемное образование выявлено в ноябре 2023 г. по результатам эхокардиографического исследования. Выполнена магнитно-резонансная томография, диагноз подтвержден.

Вмешательств сердечно-сосудистого профиля не было. Наследственность не отягощена. Аллергические реакции в анамнезе не выявлены. Антропометрические показатели: рост 160 см, вес 68 кг, площадь поверхности тела 1,75 м^2, индекс массы тела 26,56 кг/м^2. Данные объективного осмотра: артериальное давление 120/75 мм рт. ст. Лекарственные средства не принимала.

Лабораторные методы диагностики: клинический анализ крови без отклонений от нормы. По данным электрокардиографии синусовый ритм, с частотой сердечных сокращений 73 уд/мин. По данным трансторакальной эхокардиографии в полости правого предсердия визуализировано дополнительное флотирующее гетерогенное образование округлой формы с неровным контуром, размером 32 × 29 мм, крепящееся к устью верхней полой вены (рис. 1).

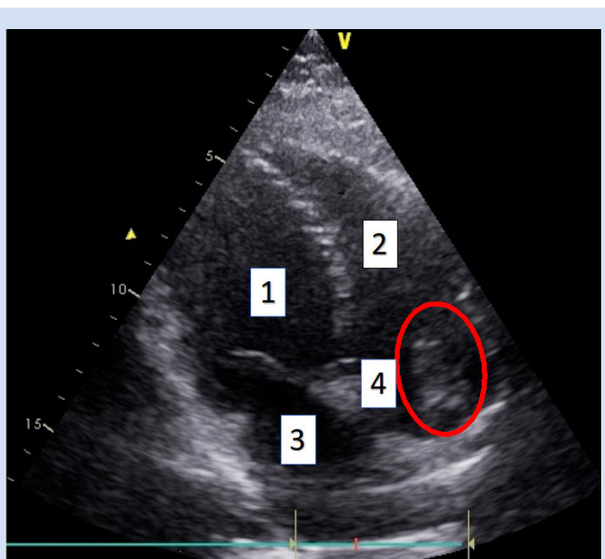


Рисунок 1. Трансторакальная эхокардиография. Новообразование обведено красным овалом
Примечание: *1 – левый желудочек, 2 – правый желудочек, 3 – левое предсердие, 4 – правое предсердие.*
Figure 1. Transthoracic echocardiography. The neoplasm is circled with a red oval
Note: *1 – left ventricle, 2 – right ventricle, 3 – left atrium, 4 – right atrium*

По результатам компьютерной и магнитно-резонансной томографии с контрастированием новообразование расположено в полости правого предсердия с прорастанием внутренней стенки предсердия (рис. 2).

Выполнены удаление объемного образования правого предсердия, пластика правого предсердия ксеноперикардиальной заплатой, шовная аннулопластика трикуспидального клапана по де Вега в условиях искусственного кровообращения на работающем сердце. Доступ к сердцу осуществлен посредством срединной стернотомии. Из ушка правого предсердия в полость перикарда прорастало массивное плотное новообразование грибовидной формы, размером 50 × 40 × 20 мм, желтого цвета, с участками бурого и темно-красного цвета, прожилками белесоватой ткани и фрагментами ткани миокарда (рис. 3, А).

Аппарат искусственного кровообращения подключен по схеме «аорта – верхняя и нижняя полые вены» с канюляцией верхней полой вены несколько выше стандартного. Вскрыто правое предсердие. Новообразование полностью прорастало ушко правого предсердия, от ушка отходила массивная круглая ножка, исходящая из внутренней стенки правого предсердия на расстоянии недалеко от правой коронарной артерии.

Ножка новообразования иссечена в пределах здоровых тканей, место фиксации многократно коагулировано. Ушко правого предсердия с основной частью образования ампутировано.

На окончательном этапе операции для закрытия дефекта правого предсердия выполнена его пластика ксеноперикардиальной заплатой клиновидной формы (см. рис. 3, В). Трикуспидальный клапан: фиброзное кольцо расширено, створки не изменены, коаптация не нарушена. Выполнена шовная аннулопластика трикуспидального клапана по де Вега.

Время искусственного кровообращения составило 77 мин. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на 7-е сут после операции. На момент выписки: ЭКГ-ритм правильный, синусовый, частота сердечных сокращений 80 уд/мин; данные трансторакальной

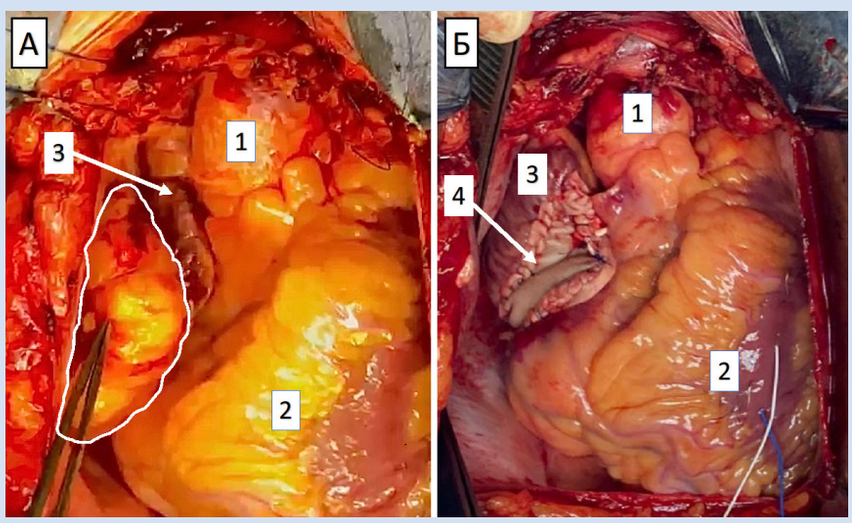


Рисунок 3. Операционная рана: *1* – аорта, *2* – правый желудочек, *3* – правое предсердие; *А* – вскрыт перикард (границы экстракардиальной части новообразования обведены белой линией), *В* – после деканюляции (*4* – часть предсердия, замещенная ксеноперикардиальной заплатой)

Figure 3. Surgical wound: *1* – aorta, *2* – right ventricle, *3* – right atrium; *A* – pericardium opened (borders of the extracardiac part of the neoplasm are circled by white line), *B* – after decannulation (*4* – part of the atrium replaced by xenopericardial patch

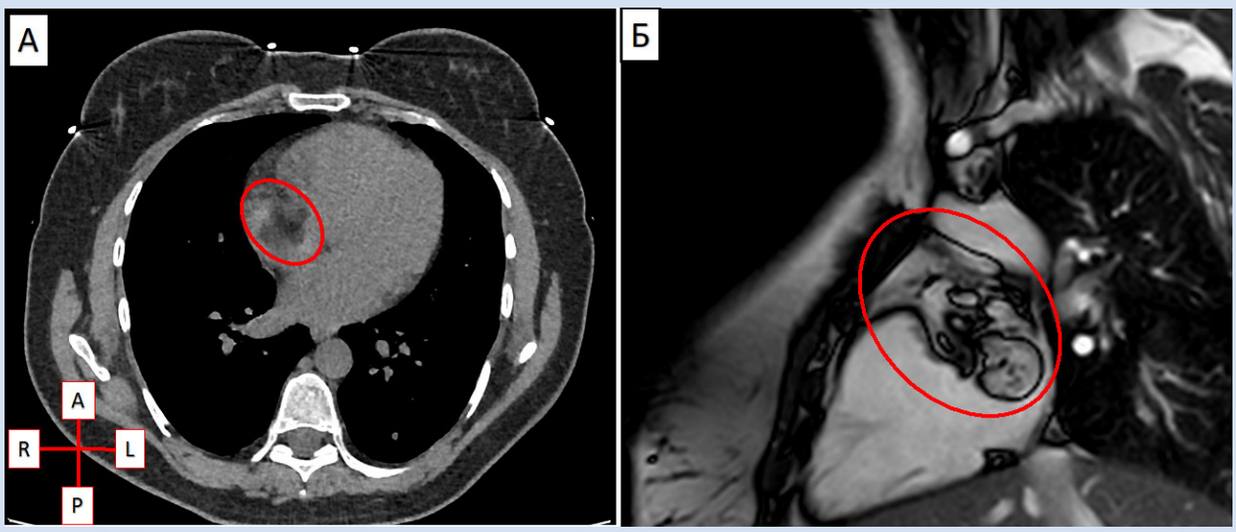


Рисунок 2. Данные компьютерной (аксиальная проекция) и магнитно-резонансной (сагиттальная проекция) томографии с контрастированием. Новообразование правого предсердия обведено красным овалом

Figure 2. CT (axial view) and MRI (sagittal view) with contrast. The right atrial neoplasm is circled with a red oval

эхокардиографии: размер правого предсердия 40 × 42 мм, конечный диастолический объем 83 мл, фракция выброса 78%. На митральном и трикуспидальном клапанах отмечена минимальная регургитация.

По данным микроскопического исследования определена гистологическая картина липомы сердца с организованным смешанным тромбом в ушке правого предсердия (рис. 4).

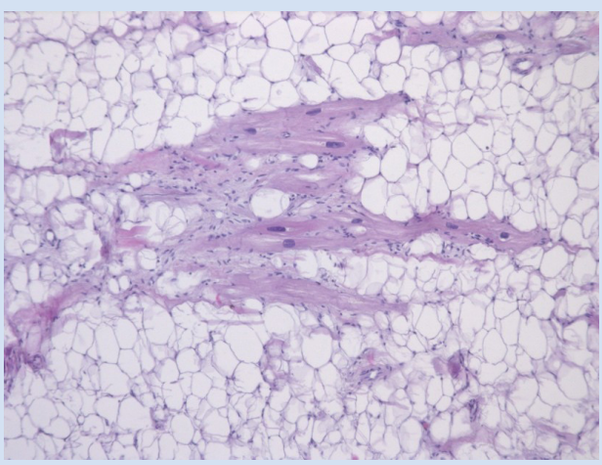


Рисунок 4. Гистологическая картина липомы сердца. Микрофотография, окраска гематоксилином и эозином, 200-кратное увеличение
Figure 4. Histologic picture of cardiac lipoma Microphotograph. Hematoxylin and eosin staining. 200× magnification

Обсуждение

Впервые липома сердца описана патологоанатомом J.F.H. Albers в 1856 г. [2]. Первое успешное удаление липомы перикарда выполнено E.R. Maurer в 1952 г. [3].

Большинство липом, по разным данным, происходят из правого предсердия [2, 4]. Большая часть липом сердца встречаются в возрастной группе от 40 до 70 лет. При распределении пациентов по полу различий не обнаружено [2].

Как уже отмечено, липома сердца является редким новообразованием. S. Shu и соавт. при анализе иностранной литературы выявили всего 400 пациентов с липомой сердца к концу второго десятилетия 21-го века [2]. Инвазивные липомы сердца встречаются почти в 10 раз реже: в англоязычной литературе с 1980 по 2022 г. представлено всего 38 сообщений об инвазивной липоме сердца [1].

Для диагностики липом сердца используют следующие методы визуализации: трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию с контрастированием. «Золотым стандартом» диагностики липом (как и других опухолей сердца) является гистологическое исследование [5, 6]. В настоящем исследовании пациентке проведен весь спектр инструментальных методов исследования, с последующим подтверждением диагноза по результатам гистологического исследования.

Дифференциальная диагностика липом сердца проводится с другими доброкачественными и злокачественными опухолями сердца, тромбом, вторичными опухолями сердца. Также проводится дифференциальная диагностика с липоматозной гипертрофией межпредсердной перегородки, характеризующейся инфильтрацией адипоцитов в миоциты межпредсердной перегородки (не затрагивая овальную ямку) и не требующей хирургического лечения [7, 8].

Единственным методом лечения липом сердца является радикальная хирургическая резекция. Однако в литературе встречается описание случаев консервативной терапии липомы сердца у бессимптомных пациентов в связи с отсутствием консенсуса относительно стратегии лечения этой группы пациентов [4, 9, 10, 11].

Заключение

Инвазивная липома правого предсердия – редкая доброкачественная опухоль сердца, каждое описание которой представляет значительный научный интерес. Важно раннее хирургическое удаление липомы – с момента ее выявления (вне зависимости предъявляемых жалоб пациента) в связи с возможным риском разрастания и инфильтрации опухоли в прилегающие структуры. Для предоперационного планирования (выбор места канюляции, атриопластика ксеноперикардиальной заплатой в настоящем случае) необходимы точные данные о локализации опухоли и ее прорастании в соседние структуры сердца.

Конфликт интересов

М.С. Латышев заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.М. Цискаридзе заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.А. Симонян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Помазанова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Латышев Михаил Сергеевич, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник, врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский центр сердечно-сосудистой

Author Information Form

Latyshev Mikhail S., PhD, Researcher, Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1771-4264

хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1771-4264

Цискаридзе Ирма Михайловна, кандидат медицинских наук ведущий научный сотрудник, врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3928-7948

Tsiskaridze Irma M., PhD, Leading Researcher, Cardiovascular Surgeon, Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3928-7948

Симонян Тельман Ааронович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8843-8186

Simonyan Telman A., PhD, Researcher, Cardiovascular Surgeon., Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8843-8186

Помазанова Елена Анатольевна, младший научный сотрудник, врач-патологоанатом федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6693-6077

Pomazanova Elena A., Junior Researcher, pathologist, Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6693-6077

Вклад авторов в статью

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

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

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

ПЕА – 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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhu X., Cheng Z., Wang S., Chen X., Lu G., Li X. The characteristics of invasive cardiac lipoma: case report and literature review. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1195582. doi: 10.3389/fcvm.2023.1195582

2. Shu S., Wang J., Zheng C. From pathogenesis to treatment, a systemic review of cardiac lipoma. J Cardiothorac Surg. 2021;16(1):1. doi: 10.1186/s13019-020-01379-6.

3. Maurer E.R. Successful removal of tumor of the heart. J Thorac Surg. 1952;23(5):479-85.

4. Li L., Meng J., Zhou X., Liu C., Guo H., Fan H. Surgical treatment of cardiac lipoma: 20 years' experience in a single center. Chin Med J 2023; 136:5 65–570. doi: 10.1097/CM9.0000000000002585

5. Barrera L.A., Mondal S. Ethical and clinical dilemma from an incidental cardiac lipoma in a young and healthy patient. Ann Card Anaesth. 2022;25(3):353-355. doi: 10.4103/aca.ACA_65_21.

6. Скопин И.И., Цискаридзе И.М., Копылова Н.С., Симонян Т.А., Жангериев И.А. Миксомы правого предсердия: диагностика с использованием 3D-моделирования и хирургическое лечение. Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2023; 24 (5): 511–8. doi: 10.24022/1810-0694-2023-24-5-511-518

7. D'Souza J., Shah R., Abbass A., Burt J.R., Goud A., Dahagam C. Invasive Cardiac Lipoma: a case report and review of literature. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):28. doi: 10.1186/s12872-016-0465-2

8. Ismail I., Al-Khafaji K., Mutyala M., Aggarwal S., Cotter W., Hakim H., Khosla S., Arora R. Cardiac lipoma. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2015;5(5):28449. doi: 10.3402/jchimp.v5.28449

9. Rocha R.V., Butany J., Cusimano R.J. Adipose tumors of the heart. J Card Surg. 2018;33(8):432-437. doi: 10.1111/jocs.13763

10. Wang H., Hu J., Sun X., Wang P., Du Z. An asymptomatic right atrial intramyocardial lipoma: a management dilemma.

World J Surg Oncol. 2015; 13:20. doi: 10.1186/s12957-015-0441-9

11. Муратов Р.М., Амирагов Р.И., Сачков А.С., Бабенко С.И., Хугаев Г.А.. Гигантская липома правого предсердия с распространением в полость перикарда и правую плевральную полость. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2021; 4 (63): 349-354. doi: 10.24022/0236-2791-2021-63-4-349-354

REFERENCES

1. Zhu X., Cheng Z., Wang S., Chen X., Lu G., Li X. The characteristics of invasive cardiac lipoma: case report and literature review. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1195582. doi: 10.3389/fcvm.2023.1195582

2. Shu S., Wang J., Zheng C. From pathogenesis to treatment, a systemic review of cardiac lipoma. J Cardiothorac Surg. 2021;16(1):1. doi: 10.1186/s13019-020-01379-6.

3. Maurer E.R. Successful removal of tumor of the heart. J Thorac Surg. 1952;23(5):479-85.

4. Li L., Meng J., Zhou X., Liu C., Guo H., Fan H. Surgical treatment of cardiac lipoma: 20 years' experience in a single center. Chin Med J 2023; 136:5 65–570. doi: 10.1097/CM9.0000000000002585

5. Barrera L.A., Mondal S. Ethical and clinical dilemma from an incidental cardiac lipoma in a young and healthy patient. Ann Card Anaesth. 2022;25(3):353-355. doi: 10.4103/aca.ACA_65_21.

6. Skopin I.I., Tsiskaridze I.M., Kopylova N.S., Simonyan T.A., Zhangeriev I.A. Right atrial myxomas: diagnosis using 3D modeling and surgical treatment. The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases. 2023; 24 (5): 511–8. doi: 10.24022/1810-0694-2023-24-5-511-518 (In Russian)

7. D'Souza J., Shah R., Abbass A., Burt J.R., Goud A., Dahagam C. Invasive Cardiac Lipoma: a case report and review of literature. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):28. doi: 10.1186/s12872-016-0465-2

8. Ismail I., Al-Khafaji K., Mutyala M., Aggarwal S., Cotter W., Hakim H., Khosla S., Arora R. Cardiac lipoma. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2015;5(5):28449. doi: 10.3402/jchimp.v5.28449

9. Rocha R.V., Butany J., Cusimano R.J. Adipose tumors of the heart. J Card Surg. 2018;33(8):432-437. doi: 10.1111/jocs.13763

10. Wang H., Hu J., Sun X., Wang P., Du Z. An asymptomatic right atrial intramyocardial lipoma: a management dilemma. World J Surg Oncol. 2015; 13:20. doi: 10.1186/s12957-015-0441-9

11. Muratov R.M., Amiragov R.I., Sachkov A.S., Babenko S.I., Khugaev G.A. Giant right atrial lipoma with spread into the pericardial cavity and right pleural cavity. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2021; 63 (4): 349–54. doi: 10.24022/0236-2791-2021-63-4-349-354 (In Russian)

Для цитирования: *Латышев М.С., Цискаридзе И.М., Симонян Т.А., Помазанова Е.А. Клинический случай хирургического лечения инвазивной липомы правого предсердия. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 127-132. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-127-132*

To cite: *Latyshev M.S., Tsiskaridze I.M., Simonyan T.A., Pomazanova E.A. Surgical treatment of invasive cardiac lipoma: case report. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 127-132. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-127-132*

УДК 617-089.844
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-133-139

АУТОАРТЕРИАЛЬНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST У ПАЦИЕНТА ВЫСОКОГО РИСКА

А.Б. Нишонов, С.И. Искандаров, С.В. Иванов, Р.С. Тарасов, А.С. Криковцов

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

• Накопление опыта выполнения экстренного коронарного шунтирования у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST высокого риска позволит внедрить «открытую» реваскуляризацию миокарда в клиническую практику в качестве самодостаточного метода лечения.

Резюме

Описанный клинический случай демонстрирует возможность выполнения тотальной аутоартериальной реваскуляризации у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST высокого риска и многососудистым поражением коронарного русла в рамках концепции no-touch aorta при тотальном кальцинозе восходящего отдела аорты.

Ключевые слова No-touch aorta • Экстренное коронарное шунтирование • Кальциноз аорты • Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST высокого риска

Поступила в редакцию: *09.02.2025;* ***поступила после доработки:*** *28.02.2025;* ***принята к печати:*** *06.03.2025*

CASE STUDY

AUTOGENOUS ARTERIAL REVASCULARIZATION FOR NON-ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME IN A HIGH-RISK PATIENT

A.B. Nishonov, S.I. Iskandarov, S.V. Ivanov, R.S. Tarasov, A.S. Krikovtsov

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

Highlights

• Performing emergency coronary artery bypass grafting in patients with high-risk acute coronary syndrome without ST segment elevation and accumulating experience with these interventions will help specialists to implement open myocardial revascularization into clinical practice as a self-sufficient treatment modality.

Abstract

The presented clinical case demonstrates the possibility of performing complete myocardial revascularization by means of total autogenous arterial revascularization in high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome and multivessel coronary disease within the framework of the aortic no-touch technique in case of total calcification of the ascending aorta.

Keywords No-touch aorta • Emergency coronary artery bypass grafting • Aortic calcification • High-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome

Received: *09.02.2025;* ***received in revised form:*** *28.02.2025;* ***accepted:*** *06.03.2025*

Список сокращений

ВГА	– внутренняя грудная артерия	КШ	– коронарное шунтирование
ИК	– искусственное кровообращение	ОКС	– острый коронарный синдром
КАГ	– коронароангиография	ПКА	– правая коронарная артерия

Для корреспонденции: *Аслидин Бахтиьёрович Нишонов, aslidin_nishonov@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Aslidin B. Nishonov, aslidin_nishonov@mail.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Введение

В европейских и американских рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2018 г. применение артериальных кондуитов при коронарном шунтировании (КШ), в частности билатеральное использование внутренней грудной артерии (ВГА), а также использование в качестве второго артериального кондуита лучевой артерии, показано пациентам без факторов риска осложнения ран грудины (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, облучение в анамнезе, ожирение, стенозы критического характера) [1, 2]. В реальной клинической практике применение артериальных шунтов ограничено не только вышеуказанными факторами риска, но и техническими сложностями выделения и использования артериальных кондуитов, их склонностью к спазму в интра- и послеоперационном периоде, риском инфекции грудины. Тем не менее в этих же рекомендациях артериальные кондуиты показаны лицам с ожидаемой высокой продолжительностью жизни (молодым пациентам) с связи с более длительным функционированием благодаря конгруэнтности системы «кондуит – артерия» и выделению вазоактивных веществ грудной артерией (справедливо только в отношении артериальных кондуитов *in situ*, то есть левой и правой внутренней грудной артерий или при композитном шунтировании с их участием) [3–5].

Важно отметить, что доказательная база рекомендаций основана на исследованиях, преимущественно включавших пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. В них отсутствуют четкие указания по выбору стратегии реваскуляризации и кондуитов у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST. В таких случаях рекомендовано применять те же критерии отбора на КШ, что и при стабильной ишемической болезни сердца. С учетом дефицита времени при экстренном КШ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и многососудистым поражением коронарного русла выделение, например, правой внутренней грудной артерии требует больше времени, чем выделение большой подкожной вены. Однако с учетом положительного влияния артериального шунтирования на отдаленный прогноз ее использование представляется предпочтительным, в особенности у молодых пациентов.

Единичные исследования, посвященные оценке результатов артериального шунтирования при ОКС, показывают обнадеживающие результаты. Так, в ретроспективном исследовании немецких ученых, посвященном анализу результатов тотальной артериальной реваскуляризации миокарда (n = 117) и стандартного КШ (n = 222) у больных с острым коронарным синдромом, в группе артериальных кондуитов отмечены более выраженное улучшение сократительной способности левого желудочка, а также более низкие показатели маркеров повреждения миокарда (p = 0,01) [6]. При этом значимых различий в пятилетней выживаемости (p = 0,5), частоте периоперационного инфаркта миокарда, кровотечений и потребности в шунтографии после операции не выявлено, что свидетельствует о безопасности и сопоставимой эффективности использования артериальных кондуитов при остром коронарном синдроме.

С нашей точки зрения, при ОКС без подъема сегмента ST как высокого, так невысокого риска применение артериальных кондуитов предпочтительно у молодых пациентов с учетом длительной ожидаемой продолжительности жизни и положительного влияния аутоартериальной реваскуляризации миокарда. Представленный нами клинический случай выполнен в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации ВМА (2013 г.).

Клинический случай

Пациент 65 лет экстренно поступил в НИИ КПССЗ с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST в октябре 2024 г. Краткий анамнез: клиника стенокардии в пределах II функционального класса с 2023 г., в связи с чем в феврале 2024 г. был направлен на плановую коронарографию (КАГ), однако при госпитализации выявлено повышение креатинина до 209 мкмоль/л. Больной направлен к нефрологу с необходимостью последующей КАГ при нормализации показателей почечной функции. На амбулаторном этапе на фоне лечения отмечено снижение показателей креатина до 166 мкмоль/л, ухудшение в период ожидания КАГ. Накануне госпитализации больной отметил рецидивирующие ангинозные приступы с кратковременным эффектом от нитратов. Доставлен скорой помощью в отделение без назначения двойной антитромбоцитарной терапии. При дообследовании по данным электрокардиограммы при синусовом ритме выявлена субэндокардиальная ишемия передневерхушечных, переднебоковых отделов (рис. 1).

Лабораторно выявлено повышение высокочувствительного тропонина до 53 нг/л (при референсном значении до 11 нг/л). Креатинин при поступлении составил 148 мкмоль/л. Данные эхокардиографии: фракция выброса левого желудочка снижена до 46%, диффузная гипокинезия всех сегментов, регургитация на митральном клапане до второй степени, среднее давление в легочной артерии 17 мм рт. ст. Установлен клинический диагноз: Q-необразующий инфаркт миокарда передневерхушечный, переднебоковой, неосложненный, Killip I. Сопутствующий диагноз: хроническая болезнь почек 3б стадии. Скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI 41,5 мл/мин/1,73м^2. Выполнена КАГ, по результатам которой выявлены критические устье-

вые стенозы передней межжелудочковой артерии и правой коронарной артерии (ПКА) (рис. 2).

С учетом характера поражения, не оптимального для чрескожного коронарного вмешательства (неблагоприятная морфология коронарного поражения, сопутствующая почечная дисфункция), а также высокого риска расширения зоны некроза мультидисциплинарной командой принято решение о выполнении экстренного КШ. При анализе ангиограмм заподозрено наличие существенного кальциноза восходящего отдела аорты, в связи с чем рекомендована мультиспиральная компьютерная томография без контрастирования, по результатам которой подтвержден кальциноз всех отделов восходящей аорты (рис. 3).

С учетом выявленного кальциноза восходящей аорты, проксимальных субтотальных стенозов передней межжелудочковой артерии и ПКА, отсутствия значимых факторов риска раневых осложнений у больного было принято решение о выполнении бимаммарного коронарного шунтирования на работающем сердце.

В условиях эндотрахеального наркоза выделены внутренние грудные артерии полускелетной методикой. Последовательно выполнены маммарокоронарные анасто-

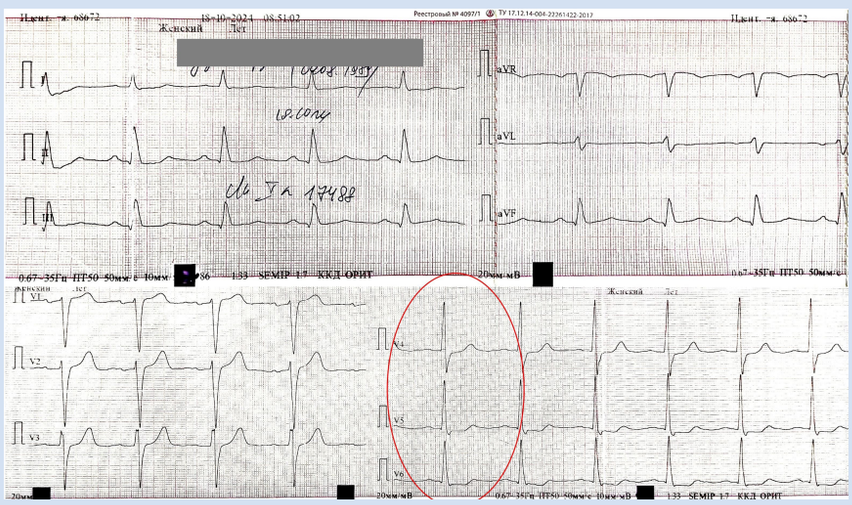


Рисунок 1. Электрокардиограмма на момент поступления
Figure 1. Electrocardiogram of the patient at the admission to the hospital

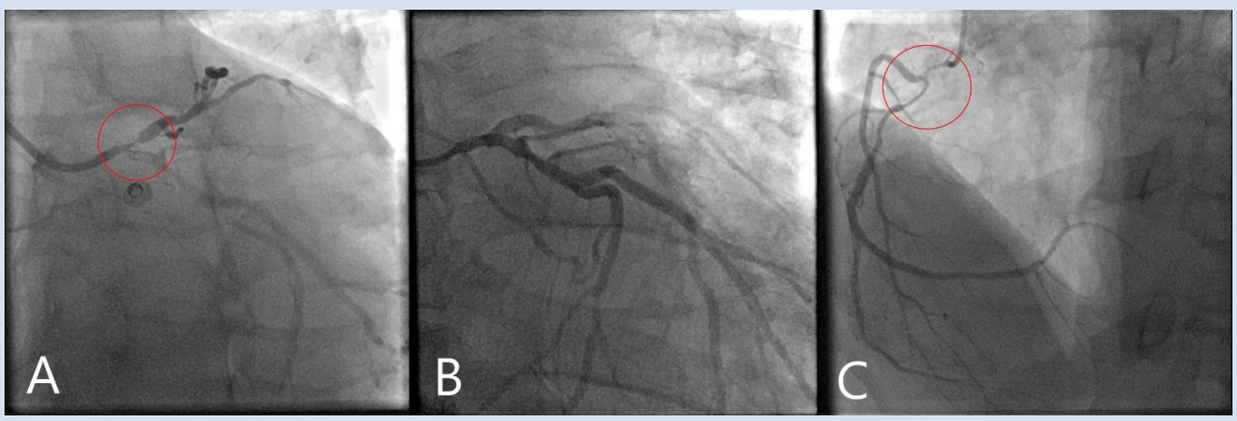


Рисунок 2. Коронарография. Красным цветом выделены критические стенозы коронарных артерий. *A* – критический стеноз передней нисходящей артерии; *B* – селективная ангиография огибающей артерии; *C* – критический протяженный стеноз правой коронарной артерии
Figure 2. Critical stenoses of coronary arteries are highlighted in red. Coronary angiography: *A* – critical stenosis of the anterior descending artery; *B* – selective angiography of the circumflex artery; *C* – critical extended stenosis of the right coronary artery

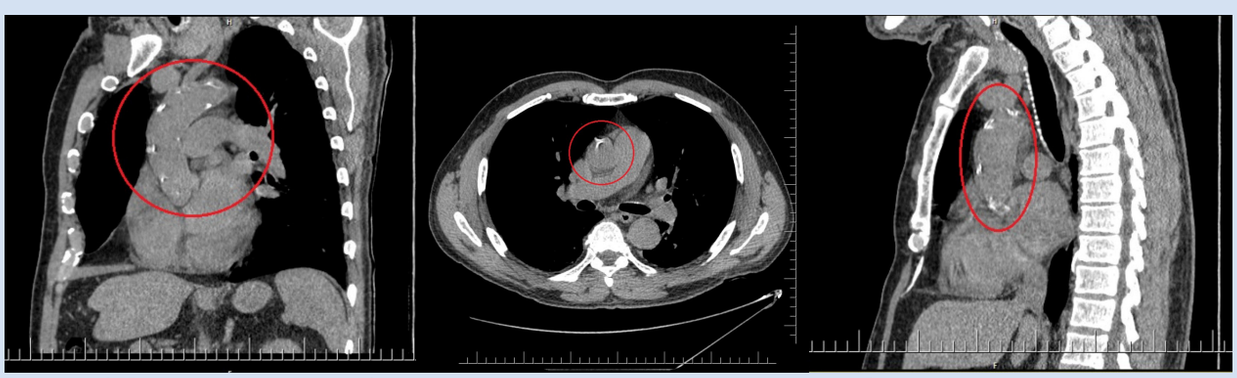


Рисунок 3. Компьютерная томография органов грудной клетки. Красным цветом обозначен восходящий отдел аорты с наличием выраженного кальциноза
Figure 3. Computed tomography of the chest organs. The ascending aorta with pronounced calcification is shown in red

мозы ВГА и передней межжелудочковой артерии с установкой интракоронарного шунта 1,75 мм, затем маммарокоронарный анастомоз правой ВГА и ПКА с установкой интракоронарного шунта 1,5 мм. Длительный гемостаз в условиях кровоточивости всех тканей. Интраоперационное фото представлено на рис. 4.

В раннем послеоперационном периоде в связи с избыточным поступлением геморрагического отделяемого по страховочным дренажам выполнена инфузия четырех доз свежезамороженной плазмы, а также гемотрансфузия двух доз эритроцитной взвеси для коррекции анемии. Двойная антитромбоцитарная терапия назначена больному на третьи сутки послеоперационного периода, после стабилизации гемостаза и уменьшения геморрагического отделяемого по дренажам. Отмечено повышение уровня креатинина на вторые-третьи сутки после КАГ до 330 мкмоль/л, с последующим снижением до исходного уровня. Также на вторые сутки определено нарастание маркеров системного воспалительного ответа, по данным компьютерной томографии выявлена двухсторонняя нижнедолевая пневмония. Больной получал курс антибиотикотерапии в связи с внебольничной нижнедолевой пневмонией с положительным эффектом. В госпитальном периоде отмечены неоднократные пароксизмы фибрилляции предсердий с последующим восстановлением синусового ритма, назначена антиаритмическая терапия амиодароном (200 мг в сутки). В рамках комплексной терапии назначен прием ривароксабана, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков и аторвастатина. Локально по послеоперационному шву заживление первичным натяжением. В течение госпитального периода приступов стенокардии не обнаружено. Результаты послеоперационной электрокардиограммы приведены на рис. 5.

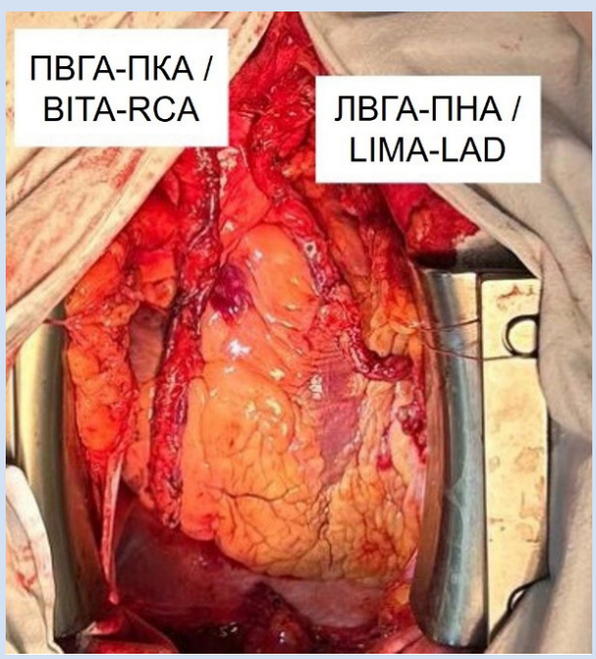


Рисунок 4. Интраоперационное фото сердца после формирования анастомозов с использованием в качестве кондуитов левой (ЛВГА-ПНА) и правой внутренних грудных артерий (ПВГА-ПКА)
Figure 4. Intraoperative photo of the heart after formation of anastomoses using the left (LIMA-LAD) and right internal thoracic arteries (BITA-RCA) as conduits

Также выполнено суточное мониторирование электрокардиограммы, по данным которого отмечены пароксизмы фибрилляции предсердий, смещения сегмента ST в течение периода мониторинга не определено. К моменту выписки из стационара по данным эхокардиографии зарегистрированы восстановление фракции выброса левого желудочка до 65%, нивелирование зон гипокинезии и регресс митральной недостаточности до первой степени. Больной выписан на 14-е сут послеоперационного периода.

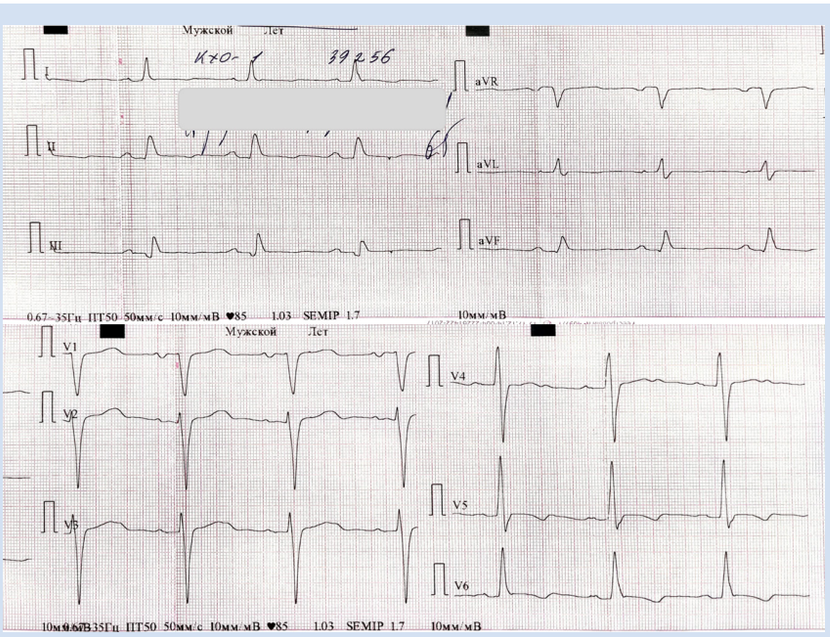


Рисунок 5. ЭКГ на 7-е сутки после операции
Figure 5. ECG on the 7th day after surgery

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует возможность применения тотальной аутоартериальной реваскуляризации миокарда у больных ОКС без подъема сегмента ST высокого риска в условиях, когда полная реваскуляризация невозможна или нецелесообразна посредством стандартного КШ с применением аутовенозных кондуитов. Коллегами из Федерального центра высоких медицинских технологий (Калининград) проведен анализ ранней хирур-

гической стратегии у больных с ОКС, в том числе с кардиогенным шоком (16,4%) [7]. Суммарная выборка в данном исследовании составила 342 пациента, 220 из них выполнено КШ с использованием двух ВГА. Летальность составила 5,2% – с учетом того что были проанализированы больные ОКС, результаты можно считать удовлетворительными.

У представленного больного использование правой ВГА стало возможным благодаря отсутствию значимых факторов риска раневых осложнений и проксимальному субтотальному поражению ПКА. При дистальных поражениях ПКА использование правой ВГА *in situ* невозможно в связи с ограниченной длиной данного кондуита. При выраженном кальцинозе восходящего отдела аорты, когда проведение искусственного кровообращения (ИК) и наложение центральных анастомозов невозможно, может быть рассмотрен вариант удлинения правой ВГА большой подкожной веной в виде композитного I-графта. При необходимости шунтирования системы огибающей артерии некоторые коллеги рекомендуют отсечение правой ВГА в проксимальном сегменте, формирование искусственного Y-образного шунта между левой и правой ВГА и шунтирование передней межжелудочковой артерии и ветвей тупого края. С оставшейся культей правой ВГА формируется анастомоз «конец-в-конец» и лучевой артерией, длина которой позволяет шунтировать практически любой сегмент ПКА.

В настоящем клиническом случае КШ выполнено на работающем сердце. Несомненные преимущества данного подхода: снижение риска эмболизации при канюляции аорты, а также отсутствие аноксии миокарда из-за кардиоплегии. Применение ИК у больных ОКС проанализировано в крупном метаанализе, посвященном результатам КШ с ИК, на параллельном ИК без кардиоплегии и без использования ИК [8]. При остром инфаркте миокарда и выполнении КШ на работающем сердце риск 30-дневной летальности снижался на 72%, но не выявлено значительной разницы в частоте острых нарушений мозгового кровообращения, нарушении функции почек и длительности пребывания в стационаре. Аналогичный вопрос изучен в систематическом обзоре с участием 3 001 пациента с ОКС (817 без ИК и 2 184 с ИК), авторы которого не только проанализировали 30-дневную смертность, но и долгосрочные результаты [9]. В 3 из 9 исследований КШ без ИК ассоциировано с улучшением 30-дневной смертности, но в долгосрочной перспективе различий в выживаемости не установлено. Авторы справедливо отметили, что при КШ без ИК было больше больных, у которых не удавалось достичь полной реваскуляризации миокарда. Использование лучевой артерии у представленного нами больного было нежелательным из-за сопутствующей почечной дисфункции 3б стадии, при прогрессировании которой могли потребоваться сеансы заместительной почечной терапии с формированием постоянного сосудистого доступа на предплечье в виде артериовенозной фистулы. Известно, что результаты КШ у лиц с хронической болезнью почек значительно хуже, а при течении ОКС кратко- и долгосрочная летальность значительно выше, чем у больных без ОКС. Тем не менее КШ в долгосрочной перспективе демонстрирует преимущество в отношении выживаемости и повторного инфаркта, поскольку повторная реваскуляризация миокарда не всегда выполнима при хронической болезни почек [10].

Таким образом, у больных ОКС без подъема сегмента ST возможно применение разных методов «открытой» реваскуляризации миокарда с учетом принципов персонифицированного подхода. Убедительных литературных данных, ограничивающих выполнение тотальной аутоартериальной реваскуляризации миокарда у лиц с ОКС без подъема сегмента ST, нет, что существенно расширяет спектр возможных методик реваскуляризации миокарда, в том числе концепции no-touch aorta, которая заключается в исключении манипуляций на аорте при ее кальцинозе и снижении риска периоперационного острого нарушения мозгового кровообращения.

Заключение

На основании данного клинического случая можно заключить, что пациенту с ОКС без подъема сегмента ST и кальцинозом восходящего отдела аорты по данным мультиспиральной компьютерной томографии возможно успешное проведение КШ (что в данном случае предпочтительнее чрескожного коронарного вмешательства) в объеме полной аутоартериальной реваскуляризации миокарда с использованием ВГА с обеих сторон *in situ* на работающем сердце.

Конфликт интересов

А.Б. Нишонов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.И. Искандаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Иванов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.С. Криковцов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

Информация об авторах

Нишонов Аслидин Бахтиерович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург, научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9732-8218

Искандаров Салохиддинходжа Исомиддинович, клинический ординатор по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-8265-7568

Иванов Сергей Васильевич, доктор медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург, ведущий научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9070-5527

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

Криковцов Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор 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

Nishonov Aslidin B., PhD, MD, Cardiovascular Surgeon, Researcher at the Laboratory of Image-guided Endovascular and Reconstructive Surgery of the Heart and Blood Vessels, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9732-8218

Iskandarov Salokhiddinkhoja I., Resident (specialty Cardiovascular surgery), Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-8265-7568

Ivanov Sergey V., MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Leading Researcher at the Laboratory of Image-guided Endovascular and Reconstructive Surgery of the Heart and Blood Vessels, Department of the Heart and Vessels, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9070-5527

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

Krikovtsov Alexander S., PhD, MD, Professor, Researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmias and Pacing, 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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini

G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

2. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M., Bittl J.A., Cohen M.G., DiMaio J.M., Don C.W., Fremes S.E., Gaudino M.F., Goldberger Z.D., Grant M.C., Jaswal J.B., Kurlansky P.A., Mehran R., Metkus T.S.Jr., Nnacheta L.C., Rao S.V., Sellke F.W., Sharma G., Yong C.M., Zwischenberger B.A. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(3):e4-e17. doi: 10.1161/CIR.0000000000001039.

3. Ejiofor J.I., Kaneko T., Aranki S.F. Current Readings: Single vs Bilateral Internal Mammary Artery in Coronary Artery Bypass Grafting. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2018;30(4):398-405. doi: 10.1053/j.semtcvs.2018.05.004

4. Shadrin I.Y., Holmes D.R., Behfar A. Left Internal Mammary Artery as an Endocrine Organ: Insights Into Graft Biology and Long-term Impact Following Coronary Artery Bypass Grafting. Mayo Clin Proc. 2023 Jan;98(1):150-162. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.10.003

5. Fomenko M.S., Schneider Y.A., Tsoi V.G., Pavlov A.A., Shilenko P.A. Left or bilateral internal mammary artery employment in coronary artery bypass grafting: midterm results. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2021;29(8):758-762. doi: 10.1177/0218492321990764

6. Shahinian J.H., Gürleyen M., Grodd M., Wolkewitz M., Beyersdorf F., Siepe M., Pingpoh C. Coronary revascularization in acute coronary syndrome: does the choice of the conduit matter? J Cardiovasc Surg (Torino). 2021;62(6):639-645. doi: 10.23736/S0021-9509.21.11730-6

7. Шнейдер Ю.А., Цой В.Г., Фоменко М.С. Ранняя хирургическая реваскуляризация миокарда как эффективный метод лечения пациентов с острым коронарным синдромом. Ангиология и сосудистая хирургия. 2020: 26(4). 120-125. doi: 10.33529/ANGIO2020425

8. Hwang B., Williams M.L., Tian D.H., Yan T.D., Misfeld M. Coronary artery bypass surgery for acute coronary syndrome: A network meta-analysis of on-pump cardioplegic arrest, off-pump, and on-pump beating heart strategies. J Card Surg. 2022;37(12):5290-5299. doi: 10.1111/jocs.17149

9. Moscarelli M., Harling L., Ashrafian H., Athanasiou T. Should we consider off-pump coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;16(3):350-5. doi: 10.1093/icvts/ivs476

10. Klein, E.C., Kapoor, R., Lewandowski, D., Mason P.J. Revascularization Strategies in Patients with Chronic Kidney Disease and Acute Coronary Syndromes. Curr Cardiol Rep. 2019;21(10):113. doi: 10.1007/s11886-019-1213-x.

REFERENCES

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

2. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M., Bittl J.A., Cohen M.G., DiMaio J.M., Don C.W., Fremes S.E., Gaudino M.F., Goldberger Z.D., Grant M.C., Jaswal J.B., Kurlansky P.A., Mehran R., Metkus T.S.Jr., Nnacheta L.C., Rao S.V., Sellke F.W., Sharma G., Yong C.M., Zwischenberger B.A. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(3):e4-e17. doi: 10.1161/CIR.0000000000001039.

3. Ejiofor J.I., Kaneko T., Aranki S.F. Current Readings: Single vs Bilateral Internal Mammary Artery in Coronary Artery Bypass Grafting. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2018;30(4):398-405. doi: 10.1053/j.semtcvs.2018.05.004

4. Shadrin I.Y., Holmes D.R., Behfar A. Left Internal Mammary Artery as an Endocrine Organ: Insights Into Graft Biology and Long-term Impact Following Coronary Artery Bypass Grafting. Mayo Clin Proc. 2023 Jan;98(1):150-162. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.10.003

5. Fomenko M.S., Schneider Y.A., Tsoi V.G., Pavlov A.A., Shilenko P.A. Left or bilateral internal mammary artery employment in coronary artery bypass grafting: midterm results. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2021;29(8):758-762. doi: 10.1177/0218492321990764

6. Shahinian J.H., Gürleyen M., Grodd M., Wolkewitz M., Beyersdorf F., Siepe M., Pingpoh C. Coronary revascularization in acute coronary syndrome: does the choice of the conduit matter? J Cardiovasc Surg (Torino). 2021;62(6):639-645. doi: 10.23736/S0021-9509.21.11730-6

7. Shneĭder I.A., Tsoĭ V.G., Fomenko M.S. Early surgical myocardial revascularization as an effective method of treating patients with acute coronary syndrome. Angiol Sosud Khir. 2020;26(4):120-131. doi: 10.33529/ANGIO2020425 (In Russian)

8. Hwang B., Williams M.L., Tian D.H., Yan T.D., Misfeld M. Coronary artery bypass surgery for acute coronary syndrome: A network meta-analysis of on-pump cardioplegic arrest, off-pump, and on-pump beating heart strategies. J Card Surg. 2022;37(12):5290-5299. doi: 10.1111/jocs.17149

9. Moscarelli M., Harling L., Ashrafian H., Athanasiou T. Should we consider off-pump coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;16(3):350-5. doi: 10.1093/icvts/ivs476

10. Klein, E.C., Kapoor, R., Lewandowski, D., Mason P.J. Revascularization Strategies in Patients with Chronic Kidney Disease and Acute Coronary Syndromes. Curr Cardiol Rep. 2019;21(10):113. doi: 10.1007/s11886-019-1213-x.

Для цитирования: *Нишонов А.Б., Искандаров С.И., Иванов С.В., Тарасов Р.С., Криковцов А.С. Аутоартериальная реваскуляризация при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у пациента высокого риска. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 133-139. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-133-139*

To cite: *Nishonov A.B., Iskandarov S.I., Ivanov S.V., Tarasov R.S., Krikovtsov A.S. Autogenous arterial revascularization for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in a high-risk patient. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 133-139. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-133-139*

УДК 617-089
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-140-151

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА ПРИ ЕГО НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОТ КОЛЬЦА К СТВОРКАМ И ПОДКЛАПАННЫМ СТРУКТУРАМ

Б.В. Казумян, Д.А. Титов, С.И. Бабенко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рублевское шоссе, 135, Москва, Российская Федерация, 121552

Основные положения

• • Представлены отдаленные результаты сложных реконструкций трикуспидального клапана при тяжелой вторичной трикуспидальной недостаточности, таких как выдвижение передней створки трикуспидального клапана, техника «клевер», а также непосредственные результаты сближения папиллярных мышц правого желудочка. Данный обобщенный материал не имеет аналогов в русскоязычной литературе, и ознакомление с ним позволит расширить показания, долговечность и безопасность реконструкций трикуспидального клапана.

Цель	Аннулопластика трикуспидального клапана (ТК) является наиболее распространенным и в подавляющем большинстве случаев единственным вмешательством, выполняемым при его недостаточности. Однако существует ряд проблем, вызывающих неудовлетворенность от однокомпонентного лечения ТК, среди которых риск возврата трикуспидальной регургитации (ТР) 2-й степени, варьирующий от 10 до 32% (в зависимости от метода аннулопластики) и высокая летальность при реоперации на ТК в связи с возвратом ТР.
Материалы и методы	С 2010 по 2017 г. прооперировано 18 пациентов с патологией левых клапанов сердца и тяжелой ТР, которым выполнено выдвижение передней створки ТК. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от этиологии ТН: 1-я группа – лица с органическим пороком ТК (ревматизм – 10 пациентов, ВПС – 2 пациента); 2-я группа – с функциональной ТН (6 пациентов). С 2004 по 2019 г. техника «клевер» при коррекции ТН применена 28 пациентам. Этиология ТН: миксоматоз – 16 случаев, функциональный порок ТК – 7, ревматизм – 3, инфекционный эндокардит – 2.
Результаты	Свобода от возврата ТР ≥ 2 степени в отдаленном периоде в группе выдвижения составила 100% при функциональном пороке и 60% при органическом поражении клапана, в группе «клевер» – 75% в общей выборке и 85,7% при миксоматозе ТК. Свобода от возврата ТР ≥ 3-й степени в группе выдвижения – 100 и 81,8%, в группе «клевер» – 87,5 и 100% соответственно. В группе «клевер» выявлена корреляция между степенью ТР в отдаленном периоде и выполнением дополнительных маневров на ТК, таких как иссечение вторичных хорд, выдвижение передней створки ТК ($r = 0,5$, $p = 0,037$ и $r = 0,5$, $p = 0,048$ соответственно).
Заключение	Отдаленные результаты наложения шва «край-в-край» при миксоматозе клапана и выдвижения передней створки трикуспидального клапана при функциональном пороке являются удовлетворительными и позволяют расширить показания к клапаносохраняющей хирургии, техники воспроизводимы и безопасны.

Ключевые слова	Реконструкция трикуспидального клапана • Выдвижение передней створки трикуспидального клапана • Сближение папиллярных мышц правого желудочка • Шов «край-в-край»

Поступила в редакцию: *21.01.2025;* ***поступила после доработки:*** *16.02.2025;* ***принята к печати:*** *05.03.2025*

Для корреспонденции: *Баграт Врамович Казумян, bvkazumyan@bakulev.ru; адрес: Рублевское шоссе, 135, Москва, Российская Федерация, 121552*

Corresponding author: *Bagrat V. Kazumyan, bvkazumyan@bakulev.ru; address: 135, Rublyovskoye Ave., Moscow, Russian Federation*

OUTCOMES OF COMPLEX TRICUSPID VALVE REPAIR: FROM THE ANNULUS TO THE LEAFLETS AND SUBVALVULAR STRUCTURES

B.V. Kazumyan, D.A. Titov, S.I. Babenko

A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health, 135, Rublyovskoye Ave., Moscow, Russian Federation

Highlights

• The article presents long-term outcomes of complex tricuspid valve repair in patients with severe secondary tricuspid insufficiency, such as the anterior leaflet augmentation of the tricuspid valve using the clover technique, as well as the immediate results of the right ventricular papillary muscle approximation. There are no relevant data on this topic in the Russian scientific literature, deeper understanding of it will expand the indications, durability and safety of tricuspid valve repair.

Aim	Tricuspid annuloplasty of the tricuspid valve is the most common and, in the vast majority of cases, the only intervention on the tricuspid valve performed for tricuspid regurgitation (TR). However, there are a number of problems that cause dissatisfaction with a single-component treatment of the tricuspid valve, such as: the risk of recurrence of 2 grade TR, varying from 10 to 32% depending on the annuloplasty method; high mortality during reoperation on the tricuspid valve due to the recurrent TR.
Methods	From 2010 to 2017, anterior leaflet augmentation of the tricuspid valve was performed in 18 patients with severe TR. According to the etiology of TR, the patients were divided into 2 groups: Group 1 – patients with organic disease of the tricuspid valve (rheumatism – 10 patients, congenital heart disease – 2 patients); Group 2 – with functional TR (6 patients). For the period from 2004 to 2019. The "clover" technique was used in TR correction in 28 patients. Myxomatosis was the predominant etiology of TR in 16 cases, functional disease of the tricuspid valve in 7 patients, rheumatism in 3 patients, and infective endocarditis in 2 patients.
Results	Freedom from recurrence of TR ≥ grade 2 in the long-term period in the "clover" group was 75% (with myxomatosis – 85,7%), in the "augmentation" group – 100% with functional defect and 60% with organic valve disease. Freedom from recurrence of TR ≥ grade 3 in the "edge to edge" group was 87.5% (with myxomatosis – 100%), in the "augmentation" group – 100% with functional disease and 81.8% with organic valve disease. In the edge-to-edge group, there was a correlation between the degree of TR in the long-term period and performing additional procedures on the tricuspid valve (excision of secondary chords and anterior leaflet augmentation $r = 0.5$, $p = 0.037$ and $r = 0.5$, $p = 0.048$, respectively).
Conclusion	The results of anterior leaflet augmentation of the tricuspid valve in case of functional TR and using the edge-to-edge suture in case of valve myxomatosis are satisfactory and allow to expand the indications for tricuspid valve repair, the techniques are reproducible and safe.

Keywords	Tricuspid valve repair • Anterior leaflet augmentation of the tricuspid valve • Approximation of the papillary muscles of the right ventricle • Edge-to-edge suture

Received: *21.01.2025;* ***received in revised form:*** *16.02.2025;* ***accepted:*** *05.03.2025*

Список сокращений

КДР – конечный диастолический размер
ПЖ – правый желудочек
ПМ – папиллярные мышцы
ПС – передняя створка
ТК – трикуспидальный клапан
ТН – трикуспидальная недостаточность
ТР – трикуспидальная регургитация
ФИП – фракционное изменение площади
ФК – функциональный класс

Введение

Трикуспидальная недостаточность (ТН) делится на первичную, которая бывает врожденной и приобретенной, и вторичную (функциональную). К приобретенным причинам первичной ТН относятся: ревматизм и миксоматозная болезнь, как правило в сочетании с поражением левых клапанов сердца; инфекционный эндокардит, в основном у пациентов с внутривенной наркоманией; опухоли сердца (чаще всего миксома), трикуспидального клапана (чаще всего фиброэластома) и внесердечной локализации (карциноид); травма грудной клетки; ятрогения (повреждение створок трансвенозным электродом либо при взятии биопсии миокарда); системные заболевания (системная красная волчанка и саркоидоз) [1]. Функциональная (вторичная) трикуспидальная регургитация (ТР) зачастую является результатом изменений геометрии кольца трикуспидального клапана (ТК), которые обусловлены расширением правого желудочка (ПЖ) и отсутствием структурных аномалий клапана [2]. Умеренная и тяжелая функциональная ТН связаны с двукратным повышением риска смертности по сравнению с отсутствием или легкой функциональной ТН независимо от степени легочной гипертензии и дисфункции ПЖ [3]. Аннулопластика ТК является наиболее распространенным и в подавляющем большинстве случаев единственным вмешательством на ТК, выполняемым при его недостаточности. Однако существует ряд проблем, вызывающих неудовлетворенность от однокомпонентного лечения ТК, таких как риск возврата ТР 2-й степени, варьирующий от 10 до 32% в зависимости от метода аннулопластики [4, 5], и высокая летальность при реоперации на ТК в связи с возвратом ТР [6]. Анализ более 50 тыс. пациентов из Северной Америки показал более низкую смертность при клапаносохраняющей операции на ТК по сравнению с его протезированием [7]. Все это указывает на безопасность и долговечность реконструктивных операций на ТК при его недостаточности.

Цель исследования – оценить результаты хирургического лечения ТН с использованием нестандартных техник: выдвижения передней створки (ПС) ТК, наложения шва «край-в-край» и сближения папиллярных мышц (ПМ) ПЖ.

Материалы и методы

Все операции выполнены в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России в отделении неотложной хирургии приобретенных пороков сердца из срединной стернотомии, бикавальной канюляции полых вен и фармако-холодовой кардиоплегии раствором «Кустодиол» (Германия). Этап операции на ТК клапане всегда проводился на плегированном сердце.

Выдвижение передней створки трикуспидального клапана

С 2010 по 2017 г. прооперировано 18 пациентов с патологией левых клапанов сердца и тяжелой ТР, которым выполнено выдвижение передней створки ТК. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от этиологии ТН: 1-я группа – лица с органическим пороком ТК (ревматизм – 10 пациентов, ВПС – 2 пациента); 2-я группа – лица с функциональной ТН (6 пациентов). Показанием к выдвижению передней створки ТК в группе органического порока была тяжелая ТН, в группе функционального порока – тяжелая ТН с втяжением створок ТК > 7,6 мм и/или площадь втяжения створок ТК > 1,63 см^2 [8].

Предоперационная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Более подробно характеристика пациентов описана нами ранее [9].

Хирургическая техника выдвижения ПС ТК

После вмешательств на левых клапанах сердца заготавливалась заплата овальной формы из ауто-

Таблица 1. Предоперационная характеристика пациентов, которым выполнено выдвижение передней створки трикуспидального клапана
Table 1. Preoperative characteristics of patients who underwent augmentation of the anterior leaflet tricuspid valve

Параметр / Parameter	Выдвижение ПС ТК / TVAL extension, n = 18
Мужской пол / Male, n (%)	6 (33,3%)
Возраст, лет / Age, years	52 (27–74)
АГ / AH	50% (9)
ИМТ / BMI	26,5 ± 2,3
ХОБЛ / COPD	33,3% (6)
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	11,1% (2)
ФК по NYHA / NYHA FC	3,56 ± 0,25
НК 2Б / Circulatory insufficiency 2B	66,7% (12)
ФВ ЛЖ / LV EF, %	58,94 ± 4,6
ЛГ, мм рт. ст. / PH, mmHg	50,5 ± 8,7
ФК ТК, мм / Tricuspid annulus	46,94 ± 3,9
Средняя ТР / Mean TR	3,39 ± 0,25
Повторная операция на ТК / TV repeat operation	22,2% (4)
Повторная операция / Repeat operation	61% (11)

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ЛГ – легочная гипертензия; НК – недостаточность кровообращения; ПС ТК – передняя створка трикуспидального клапана; ТК – трикуспидальный клапан; ТР – трикуспидальная регургитация; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ФК ТК – фиброзное кольцо трикуспидального клапана; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.*
Note: *AH – arterial hypertension; BMI – mass index; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; FC – functional class; LV EF – left ventricular ejection fraction; NYHA – New-York Heart Association; PH – pulmonary hypertension; TR – tricuspid regurgitation; TV – tricuspid valve; TVAL – tricuspid valve anterior leaflet.*

перикарда, предварительно фиксированная в 0,3% растворе глутарового альдегида в течение 10 мин. ПС ТК отсекалась от фиброзного кольца, с отступом 1–2 мм, от переднесептальной до переднезадней комиссуры. В образовавшийся дефект вшивалась заплата из аутоперикарда непрерывным однорядным швом полипропиленовой нитью 5–0. Высота заплата определялась как расстояние от кольца до отсеченной створки, длина заплаты – как расстояние между переднесептальной и переднезадней комиссурами. Пластика всегда заканчивалась аннулопластикой на полоске из политетрафторэтилена («Экофлон», Санкт-Петербург, Россия) длиной 50 мм. Некоторым пациентам по показаниям до выдвижения ПС ТК выполнялись другие маневры на клапане, а именно: всем пациентам с ревматическим пороком – комиссуротомия по трем комиссурам, пяти пациентам из группы ревматического порока – иссечение вторичных хорд, трем пациентам с функциональным пороком (50% пациентов) – резекция вторичных хорд, ограничивающих движение ПС. Была получена разница в среднем количестве маневров в группах функционального и органического порока, которая составила 2,5 и 3,2 соответственно.

Таблица 2. Предоперационная характеристика пациентов, которым выполнен шов край-в-край
Table 2. Preoperative characteristics of patients who underwent edge-to-edge suture (clover technique)

Параметр / Parameter	Шов «край-в-край» / Edge-to-edge suture, n = 28
Женский пол / Female, n (%)	18 (64,3%)
Возраст, лет / Age, years	51 (20–77)
4 ФК по NYHA / NYHA FC 4, n (%)	10 (35,7%)
НК 2Б / Circulatory insufficiency 2B, n (%)	10 (35,7%)
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	4 (14,3%)
АГ / AH, n (%)	10 (35,7%)
ХОБЛ / COPD, n (%)	4 (14,3%)
ХПН / CRF, n (%)	2 (7,1%)
ФВ ЛЖ / LV EF, %	60 ± 3,4
ФП / AF, n (%)	14 (50%)
Давление в ПЖ, мм рт. ст. / RVP, mmHg	51 ± 7,5
Средняя ТР / Mean TR	2,6 ± 0,5
Диаметр фиброзного кольца ТК, мм / Diameter of the tricuspid annulus, mm	42,1 ± 3,7
Повторная операция на ТК / TV repeat operation, n (%)	2 (7,1%)
Повторная операция / Repeat operation, n (%)	12 (42,9%)

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; НК – недостаточность кровообращения; ПЖ – правый желудочек; ТК – трикуспидальный клапан; ТР – трикуспидальная регургитация; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХПН – хроническая почечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.*
Note: *AF – atrial fibrillation; AH – arterial hypertension; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CRF – chronic renal failure; FC – functional class; LV EF – left ventricular ejection fraction; NYHA – New-York Heart Association; RVP – right ventricular pressure; TR – tricuspid regurgitation; TV – tricuspid valve.*

Шов край-в-край (техника клевер)

С 2004 по 2019 г. техника «клевер» при коррекции ТН применена 28 пациентам. Этиология ТН: миксоматоз – 16 случаев, функциональный порок ТК – 7, ревматизм – 3, инфекционный эндокардит – 2. Предоперационная характеристика пациентов представлена в табл. 2. Более подробно характеристика пациентов описана нами ранее [10].

Решение о наложении шва «край-в-край» всегда принималось интраоперационно. Показанием являлась остаточная центральная ТР (после аннулопластики и/или других вмешательств на ТК).

Хирургическая техника наложения шва «край-в-край»

После коррекции пороков левых клапанов сердца выполнялись аннулопластика ТК, а также по показаниям комиссуротомия, иссечение вторичных хорд. Далее рутинно проводилась гидравлическая проба холодным изотоническим раствором хлорида натрия с предварительным пережатием легочного ствола инструментом. При наличии остаточной центральной регургитации накладывался шов «край-в-край», который заключался в сшивании всех трех створок ТК по центру полипропиленовой нитью 5–0 (рис. 1).

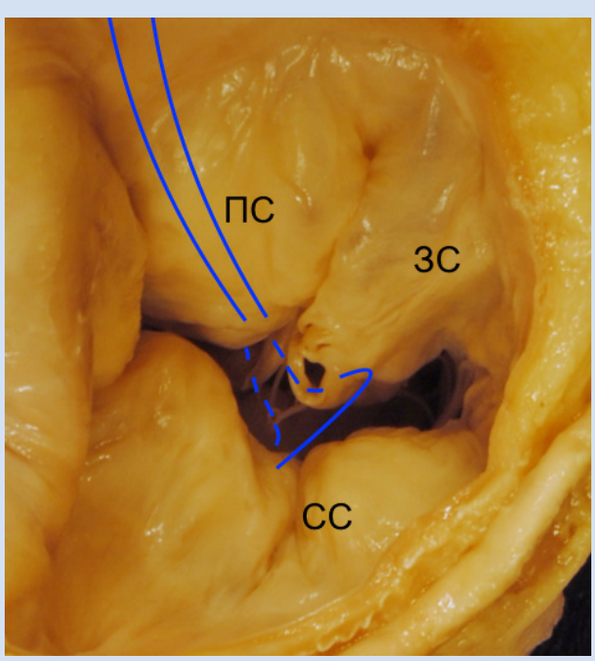


Рисунок 1. Схема наложения шва край-в-край на трупном сердце
Примечание: *ЗС – задняя створка; ПС – передняя створка; СС – септальная створка.*
Picture 1. Pattern of edge-to-edge suture on a cadaveric heart
Note: *AC – anterior cusp; PC – posterior cusp; SC – septal cusp.*

Сближение папиллярных мышц правого желудочка

В отделение неотложной хирургии приобретенных пороков сердца профессором Р.М. Муратовым выполнены две операции сближения ПМ ПЖ при тяжелой функциональной ТН в сочетании с коррекцией патологии левых отделов сердца. Оба пациента мужчины, имели гепатомегалию, асцит, отеки нижних конечностей, нарушения ритма сердца в виде фибрилляции предсердий с сохранной фракцией выброса левого желудочка и дисфункцией и дилатацией ПЖ. Эхокардиографические параметры правых отделов сердца представлены в табл. 3.

Показанием к сближению папиллярных мышц ПЖ явились тяжелая ТР, дилатация (конечная диастолическая площадь более 28 см^2) и дисфункция ПЖ (ФИП менее 35%, TAPSE менее 17%), проявляющиеся втяжением створок ТК (глубина коаптации более 7,6 мм) и увеличением площади втяжения створок более 1,63 см^2.

Хирургическая техника

После вмешательств на клапанах левых камер сердца накладывались аннулопластичные швы на фиброзном кольце ТК. В условиях выраженной дилатации кольца и ПЖ хорошо визуализировались подклапанные структуры. После оценки подклапанных структур ТК выполнялось прошивание ПМ полукисетным швом полипропиленовой нитью 3–0 с иглой 26 мм на двух прокладках из тефлона. Шов начинался от основания передней группы ПМ ПЖ, затем прошивалась задняя группа ПМ. Второй иглой прошивались те же структуры параллельно первой, с отступом 1 см (рис. 2, *A*). После прошивания ПМ шов затягивался. До имплантации полоски для аннулопластики выполнялась гидравлическая проба холодным изотоническим раствором NaCl, которая в обоих случаях показала состоятельность ТК (см. рис. 2, *B*). После чего выполнялись аннулопластика на полоске из политетрафторэтилена («Экофлон», Санкт-Петербург, Россия) с целью редукции и стабилизации фиброзного кольца, повторная гидравлическая проба.

Эхокардиография правых отделов сердца

Использованы 2D-ЭхоКГ, 4-камерный доступ. Всем пациентам перед операцией измерялись диаметр фиброзного кольца ТК, давление в ПЖ, степень ТР, пиковые и средние трансклапанные градиенты. ТР оценивалась до операции, в раннем послеоперационном периоде и в отдаленном периоде с помощью расчета эффективной площади отверстия регургитации (ERO) и vena contracta. ERO: < 0,2 см^2 соответствовало 1-й степени ТР, 0,2–0,29 см^2 – 2-й степени, 0,3–0,39 см^2 – 3-й степени, ≥ 0,40 см^2 – 4-й степени ТР. Vena contracta менее 3 мм – 1-й ст. ТР, 3–6 мм – 2-й ст, ≥ 7 мм – 3-й ст. Систолическая функция ПЖ оценивалась глобально по фракционному изменению площади (ФИП) и локально по систо-

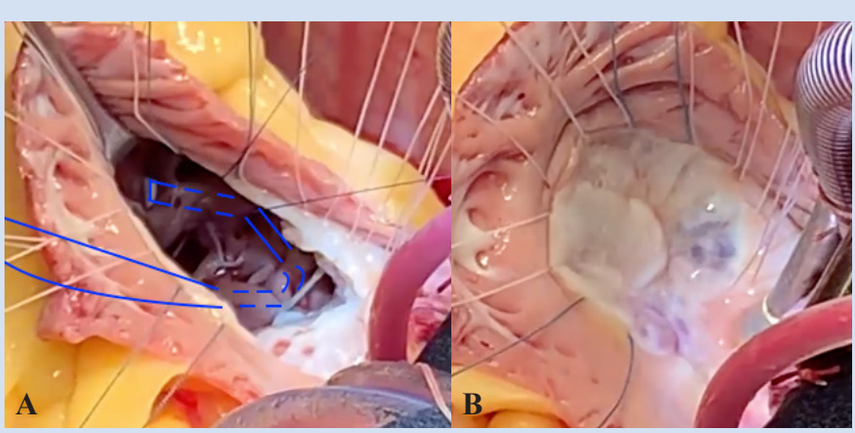


Рисунок 2. Интраоперационное фото
Примечание: *A – схема операции сближения папиллярных мышц правого желудочка, пунктирная синяя линия ход нити внутри папиллярных мышц; B – гидравлическая проба трикуспидального клапана после затягивания сближающего шва на папиллярных мышцах и до имплантации полоски, замыкательная функция клапана хорошая, створки не втянуты в полость правого желудочка.*
Picture 2. Intraoperative photo
Note: *A – Pattern of the right ventricular papillary muscle approximation, the dotted blue line shows the course of the thread inside the papillary muscles; B – hydraulic test of the tricuspid valve after tightening the approximating suture on the papillary muscles and before implantation of the band, the valve closure is good, the leaflets are not retracted into the cavity of the right ventricle.*

Таблица 3. Эхокардиографические параметры правых отделов сердца до операции
Table 3. Echocardiographic parameters of the right heart before surgery

Дата операции / Date of operation	S ПП / S RA	КДР1 / EDS1	КДР2 / EDS1	КДП / EDA	КСП / ESA	ФИП ПЖ / FAC RV	TAPSE	Глубина коаптации / Coaptation depth	S втяжения створок / S retractions of the cusps
21.12.2018	51,5	50	37	29,1	19	34	15	8	2
20.02.2019	57	49	44	39,7	26,9	32	16	13	2,8

Примечание: *S ПП – площадь правого предсердия; КДП – конечная диастолическая площадь ПЖ; КДР 1 – конечный диастолический размер ПЖ на базальном уровне; КДР 2 – конечный диастолический размер ПЖ на среднем уровне; КСП – конечная систолическая площадь ПЖ; ПЖ – правый желудочек; ФИП – фракционное изменение площади правого желудочка; TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца.*
Note: *EDA – end-diastolic area; EDS – end-diastolic size; ESA – end-systolic area; FAC – fractional area change; S RA – area of right atrium; RV – right ventricle; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion.*

лической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE). Размеры ПЖ измерялись на трех уровнях: базальный конечный диастолический размер (КДР) ПЖ под фиброзным кольцом ТК, средний КДР ПЖ на уровне папиллярных мышц левого желудочка и длина ПЖ от середины фиброзного кольца ТК до верхушки. Нарушение коаптации створок оценивалась с помощью параметров «площадь втяжения створок» и «глубина коаптации». Площадь втяжения створок ТК измерялась путем вычисления площади треугольника, образовавшегося при соединении линии предсердной поверхности передней и септальной створок ТК и линии диаметра фиброзного кольца; глубиной коаптации считался размер от линии диаметра фиброзного кольца до точки коаптации створок. Показатели ФИП, TAPSE, КДР ПЖ на момент операций не являлись рутинно измеряемыми, поэтому оценивались только при очном обследовании в отдаленном периоде.

Статистический анализ

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10. Данные выражены как среднее ± стандартное отклонение (SD) или как медиана (межквартильный размах). Нормальное распределение проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель относительного риска (ОР) с расчетом границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для оценки корреляции применялся r-критерий Пирсона. При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась методом Каплана – Майера. Считалось, что $p < 0,05$ указывают на статистическую значимость. Значения p между 0,05 и 0,1 считались погранично значимыми.

Результаты

Выдвижение передней створки трикуспидального клапана

Среднее время наблюдения 47 месяцев, выживаемость 86,7% (рис. 3, А). Свобода от ТР ≥ 2 степени в среднеотдаленном периоде составила 60% в группе органического (4 пациента) и 100% в группе функционального порока (см. рис. 3, В). У 3 из 4 пациентов с возвратом ТР обнаружена легочная гипертензия, у 1 пациента прогрессировала дилатация ПЖ.

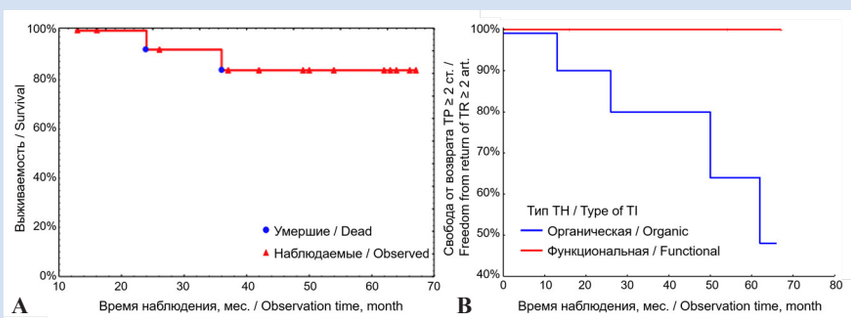


Рисунок 3. Среднеотдаленные результаты выдвижения передней створки трикуспидального клапана

Примечание: *А – среднеотдаленная выживаемость 86,7%, среднее время наблюдения составило 47 мес., полнота наблюдения 100% (кривая Каплана – Майера); В – свобода от возврата трикуспидальной регургитации ≥ 2 степени в среднеотдаленном периоде. Синяя линия – группа органического порока, красная линия – группа функционального порока (кривая Каплана – Майера). Разница между группами статистически недостоверная, p = 0,27963.*

Picture 3. Mid-term results of the anterior leaflet augmentation of the tricuspid valve

Note: *A – mid-term survival rate 86.7%, mean follow-up was 47 months, completeness of follow-up 100% (Kaplan–Meier curve); B – freedom from recurrence of tricuspid regurgitation ≥ 2 grade in the mid-term period. The blue line is the group of organic disease, the red line is the group of functional disease (Kaplan–Meier curve). The difference between the groups is statistically insignificant p = 0.27963.*

Таблица 4. Динамика показателей до операции и в среднеотдаленном периоде
Table 4. Dynamics of main parameters before surgery and in the mid-term period

Параметр / Parameter	До операции / Before operation	Среднеотдаленный период / Mid-term period	p
ЛГ, мм рт. ст. / PH, mmHg	50,5 ± 8,7	36,1 ± 4,8	0,0119
ФВ ЛЖ / LV EF, %	58,9 ± 4,6	58,2 ± 3,8	0,2213
Степень ТР / TR grading	3,39 ± 0,25	1,46 ± 0,39	0,0022
ФК ТК, мм / Tricuspid annulus	46,94 ± 3,9	32,4 ± 2,4	0,0014
ФК по NYHA / NYHA FC	3,56 ± 0,25	1,08 ± 0,43	0,0015

Примечание: *ЛГ – легочная гипертензия; ТР – трикуспидальная регургитация; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ФК ТК – фиброзное кольцо трикуспидального клапана; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.*
Note: *FC – functional class; LV EF – left ventricular ejection fraction; NYHA – New-York Heart Association; PH – pulmonary hypertension; TR – tricuspid regurgitation.*

Средний функциональный класс (ФК) по NYHA до операции составил 3,6 и снизился в среднеотдаленном периоде до 1,1. Такие показатели, как диаметр фиброзного кольца ТК и степень ТР, также статистически значимо изменились после операции (табл. 4).

Оценена связь между двумя эхокардиографическими параметрами ФИП, отражающими глобальную сократимость ПЖ, и TAPSE – локальным показателем оценки сократимости ПЖ. Получена высокая корреляционная связь (r = 0,7, p = 0,036) (рис. 4).

Шов «край-в-край» (техника «клевер»)

Среднее время наблюдения составило 6,8 ± 1,6 года, выживаемость – 94,1% при полноте наблюдений 73,1%. У всех пациентов с вмешательством на клапанах левых камер функция протезированных и реконструированных клапанов была нормальной. Свобода от возврата ТР ≥ 3 степени составила 87,5%, свобода от возврата ТР ≥ 2 степени – 75% (рис. 5). График средней степени ТР в различные периоды представлен на рис. 6.

С помощью r-критерия Пирсона определена связь между дооперационным ФК по NYHA (r = 0,5, p = 0,046), степенью ТР до операции (r = 0,5, p = 0,038), выполнением дополнительных маневров на ТК (иссечение вторичных хорд и выдвижение передней створки ТК – r = 0,5, p = 0,037 и r = 0,5, p = 0,048 соответственно) и степенью ТР в отдаленном периоде.

IV ФК по NYHA до операции статистически значимо (в 2,4 раза) увеличивал риск возврата ТР ≥ 2 степени. Значения ОР возврата ТР представлены в табл. 5.

Сближение ПМ ПЖ

Непосредственные результаты операции сближения ПМ ПЖ представлены в табл. 6.

У обоих пациентов был неосложненный послеоперационный период, на момент выписки случаев ТР ≥ 2 степени не отмечено.

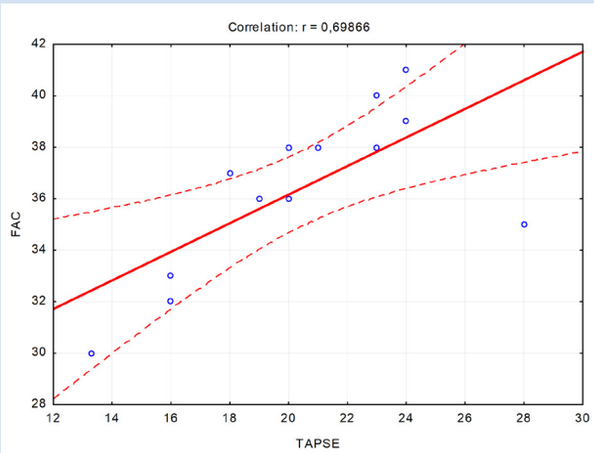


Рисунок 4. Кривая корреляции Пирсона между ФИП (fractional area change, FAC) и TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)
Picture 4. Pearson correlation curve between FAC and TAPSE

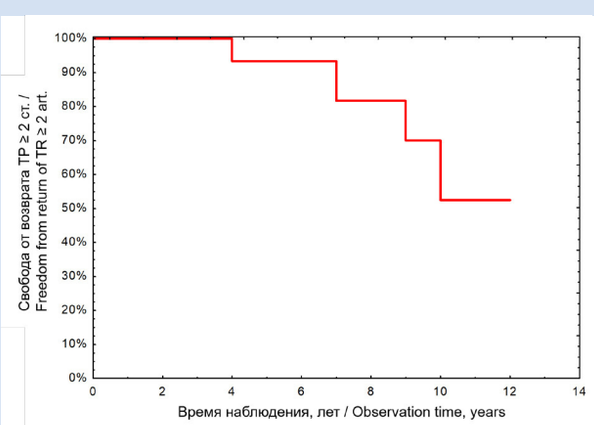


Рисунок 5. Кривая Каплана – Майера свободы от возврата трикуспидальной регургитации ≥ 2 степени
Примечание: *ТР – трикуспидальная регургитация.*
Picture 5. Kaplan-Meier curve of freedom from recurrent tricuspid regurgitation ≥ 2 grade
Note: *TR – tricuspid regurgitation.*

Обсуждение

При тяжелой ТН происходит втяжение створок ТК из-за дилатации и/или дисфункции ПЖ. В этих случаях аннулопластики будет недостаточно для эффективной и долгосрочной коррекции порока. Предложены различные вмешательства на створках и подклапанных структурах для расширения показаний к реконструктивной хирургии ТК. Пластические операции на ТК можно разделить на три пункта по точкам приложения вмешательств: кольцо, створки и подклапанные структуры. Основной метод лечения ТН – аннулопластика. Этот метод лечения и его виды, результаты операции подробно описаны нами в других научных работах [5, 11]. В зависимости от этиологии ТН необходимы и другие вмешательства на ТК помимо аннулопластики. Так, реконструкция при ревматическом пороке обязательна должна включать комиссуротомию для увеличения подвижности створок и профилактики стеноза клапана после аннулопластики, а также при наличии рестрикции и втяжения створки из-за маломобильных вторичных хорд необходимо

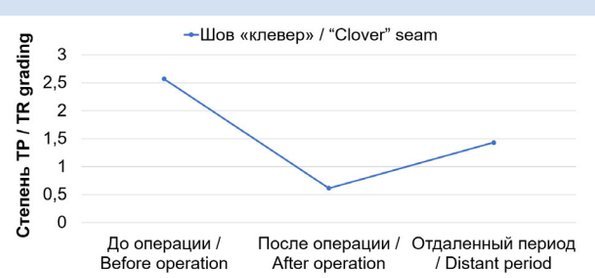


Рисунок 6. Средняя степень трикуспидальной регургитации до, после операции и в отдаленном периоде
Примечание: *ТР – трикуспидальная регургитация.*
Picture 6. Mean grade of tricuspid regurgitation before surgery, after surgery and in the long-term period
Note: *TR – tricuspid regurgitation.*

выполнять их резекцию. При инфекционном эндокардите ТК необходимо восполнять дефицит тканей путем протезирования одной и более створок с созданием множественных неохорд [12]. Миксоматоз ТК характеризуется пролабированием одной и более створок и наличием за счет этого регургитации, что требует коррекции. В ряде случаев при функциональном пороке ТК надежды на ремоделирование ПЖ нет и, соответственно, только аннулопластики недостаточно для долговечности пластической операции. Риск возврата ТР второй и более степени через 5 лет после аннулопластики по поводу функциональной ТН варьирует от 10 до 32% в зависимости от метода аннулопластики [4, 5]. Эти мысли привели к поиску пациентов, которым недостаточно аннулопластики, путем обнаружения предикторов позднего возврата регургитации у пациентов с дилатацией и дисфункцией ПЖ. Выявлено, что предоперационная глубина коаптации створок ТК является наиболее важным фактором риска возврата ТР [8, 13, 14]. Следовательно, для увеличения долговечности реконструктивной хирургии ТК в некоторых случаях требуется вмешательства на створках и подклапанных структурах.

Впервые технику «клевер» как метод для лечения посттравматической ТН применил O. Alfieri 5 пациентам в 2003 г. [15]. В дальнейшем технику «клевер», или шов «край-в-край», применяли не только при лечении посттравматической ТН, но чаще при миксоматозной болезни, а также при других патологиях, таких как вторичная ТН, инфекционный эндокардит ТК, ятрогенное поражение клапана. В нашей работе шов «край-в-край» применялся при миксоматозе, функциональном пороке, ревматизме и инфекционном эндокардите, причем при миксоматозной болезни шов «край-в-край» эффективнее, чем при функциональной ТН, в отношении позднего возврата регургитации (ОР 0,75 (0,26–2,16), p = 0,551 и ОР 1 (0,14–7,1), p = 1,0 соответственно). Оценка ОР позднего возврата при ревматизме и инфекционном эндокардите невозможна в связи с маленьким количеством пациентов в данных группах.

В 2017 г. опубликована работа M. De Bonis с соавт., в которой описан 14-летний опыт выполнения

Таблица 5. Факторы риска возврата трикуспидальной регургитации ≥ 2 степени в отдаленном периоде
Table 5. Risk factors for recurrent tricuspid regurgitation ≥ 2 grade in the long-term period

Параметр / Parameter	ОР (95% ДИ) / RR (95% CI)	p
IV ФК по NYHA / IV FC NYHA	2,4 (1,23–4,69)	0,0417
Возраст старше 65 лет / Age over 65	1,5 (0,42–5,32)	0,5510
Диаметр фиброзного кольца ТК более 40 мм / TV annulus diameter more than 40 mm	2 (1,14–3,52)	0,0736
Давление в ПЖ более 50 мм рт. ст. / RVP more than 50 mmHg	1,2 (0,37–3,93)	0,0736
Миксоматоз ТК / TV myxomatosis	0,75 (0,26–2,16)	0,5510
Функциональная недостаточность ТК / TV functional insufficiency	1 (0,14–7,1)	1,0000
ТР 4 стадии / Grade 4 TR	3 (0,61–14,86)	0,1824
Имплантационная аннулопластика / Band annuloplasty	1,13 (0,56–2,25)	0,7555
Шовная аннулопластика / Suture annuloplasty	1,5 (0,18–12,46)	0,7115
Электрокардиостимулятор / Pacemaker	3 (0,24–37,67)	0,3827
ФП / AF	1 (0,14–7,1)	1,0000
Иссечение вторичных хорд / Excision of secondary chords	6 (0,72–49,84)	0,0645

Примечание: *ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ПЖ – правый желудочек; ТК – трикуспидальный клапан; ТР – трикуспидальная регургитация; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.*
Note: *AF – atrial fibrillation; CI – confidence interval; FC – functional class; NYHA – New-York Heart Association; RR – risk ratio; RVP – right ventricular pressure; TR – tricuspid regurgitation; TV – tricuspid valve.*

Таблица 6. Непосредственные результаты операции сближения папиллярных мышц правого желудочка
Table 6. Immediate results of the right ventricular papillary muscle approximation

N	Степень ТР / TR grade	Койко-день / Bed-day	КДР 1 ПЖ / EDS1 RV	КДР 2 ПЖ / EDS2 RV	КДП ПЖ / EDA RV	КСП ПЖ / ESA RV	ФИП ПЖ / FAC RV	TAPSE, мм / mm	Длина коаптации, мм / Coaptation length
1	1	10	47	34	25	16,1	35	17	9
2	0	8	44	37	31,5	21,8	31	15	11

Примечание: *КДП – конечная диастолическая площадь правого желудочка; КДР 1 – конечный диастолический размер правого желудочка на базальном уровне; КДР 2 – конечный диастолический размер правого желудочка на среднем уровне; КСП – конечная систолическая площадь правого желудочка; ПЖ – правый желудочек; ТР – трикуспидальная регургитация; ФИП – фракционное изменение площади правого желудочка; TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца.*
Note: *EDA – end-diastolic area; EDS – end-diastolic size; ESA – end-systolic area; FAC – fractional area change; RV – right ventricle; TR – tricuspid regurgitation; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion.*

техники «клевер» [16]. Были прооперированы 96 пациентов при трех этиологиях порока: миксоматоз ТК (77,1% пациентов), функциональная (13,5%) и посттравматическая (9,4%) ТН. Это самый большой опыт применения данного вмешательства на ТК в мире. Свобода от возврата ТР ≥ 2 степени составила 77,5% (ТР 3-й степени – 2,2%, ТР 2 степени – 20,2%), что сопоставимо с нашими данными (75%).

Малое количество пациентов не позволяет делать существенные выводы, однако нами получена средняя корреляционная связь между использованием шва «край-в-край» в сочетании с другими маневрами на ТК, такими как выдвижение передней створки ТК и иссечение вторичных хорд (r = 0,5, p = 0,048 и r = 0,5, p = 0,037 соответственно), и поздним возвратом ТР. Следовательно, после выдвижения передней створки и/или иссечения вторичных хорд и при остаточной ТР после гидравлической нагрузки клапана мы не рекомендуем использование техники «клевер». По нашему мнению, в данных ситуациях предпочтительнее протезирование трикуспидального клапана биологическим протезом.

G.D. Dreyfus с коллегами в 2008 г. представили данные 15 пациентов, которым было выполнено выдвижение передней створки заплатой из нефиксированного аутоперикарда. Показанием к операции явились тяжелая вторичная ТН и глубина коаптации створок более 8 мм [17]. В том же году H.Tang с коллегами опубликовали среднеотдаленные данные (42 мес.) 31 пациента, перенесшего выдвижение передней створки заплатой из фиксированного аутоперикарда [18]. Показанием к операции явилась ревматическая ТН, средний возраст оперированных пациентов составил 40,3 года, возврат ТР 2 степени – 3,2% (1 пациент), госпитальной летальности и среднеотдаленной смертности не наблюдалось, что может быть связано с молодой и «сохранной» группой пациентов (только 25% пациентов имели ЛГ, средний ФК по NYHA – 2,9).

Как и другие маневры на ТК, выдвижение ПС ТК выполняется редко. В литературе в основном представлены описания случаев [19] либо сопоставимые с нашим исследования с участием небольших групп больных [20]. Последнее исследование опубликовано G. Rescigno с коллегами, в котором описаны двухлетние результаты выдвижения ПС ТК у 19 пациентов с тяжелой вторичной ТН с использованием CorMatrix. Выживаемость через 2 года составила 73,8%. Зарегистрировано два летальных исхода на госпитальном этапе. Средний ФК по NYHA составил 1,5 ± 0,6, средняя остаточная степень ТР – 0,5 ± 0,6 (через 6 нед.) и 1,3 ± 1,4 (последующее наблюдение). У 10 из 13 выживших пациентов отмечены хорошие результаты при последнем наблюдении (ТР < 2 степени).

В нашей работе получены сопоставимые с другими исследователями данные: 4-летняя выживаемость составила 86,7%, свобода от возврата ТР ≥ 2 степени – 100% при вторичной ТН, при органическом пороке – 60%, средний ФК по NYHA – 1,08 ± 0,43. Однако определено различие в результатах между нашей группой пациентов с ревматическим пороком ТК (свобода от возврата ТР ≥ 2 степени при органическом пороке составила 60%) и группой H. Tang. Мы объясняем это тщательным отбором пациентов для выполнения реконструкции трикуспидального клапана у последних. H. Tang с коллегами проводили данный маневр только у пациентов со спаянием створок по комиссурам и без выраженного утолщения створок и спаяния подклапанных структур, ограничивающих движение створок. Также, выполнив корреляцию между TAPSE и ФИП ПЖ (см. рис. 4), мы подтвердили, что удобный, быстро воспроизводимый и простой показатель локальной сократимости ПЖ TAPSE отражает его глобальную функцию и должен использоваться рутинно в оценки сократимости ПЖ.

Третья точка приложения – подклапанные структуры. Экспериментальные работы проводились в 2012 и 2013 гг., когда H. Yamauchi и N. Al-Attar соответственно в экспериментах осуществили сближение ПМ ПЖ [21, 22]. Первая операция на подклапанных структурах у человека выполнена S.S. Lohchab в 2015 г., который провел сближение передней ПМ к межжелудочковой перегородке у пациента с тяжелым функциональным пороком [23]. В 2018 г. G. Matsumiya и K. Eishi независимо друг от друга опубликовали результаты серии операций из 7 пациентов двумя новыми методами лечения тяжелой функциональной ТН: первый ученый выполнил сближение ПМ ПЖ двумя параллельными полукисетными швами на прокладках полипропиленовой нить 3–0, второй – спиральное подвешивание ПМ ПЖ одним полукисетным швом на прокладках нитью из политетрафторэтилена 4–0 с прошиванием ПМ ПЖ с последующим подвешиванием к кольцу ТК в проекции середины септальной створки. Показанием к операции было втяжение створок ТК (более 8 мм). У всех пациентов через год после операции не установлено возврата ТР 2-й и более степени. Мы использовали методику, предложенную G. Matsumiya, и остались ей довольны на госпитальном этапе, так как она позволяет вернуть створки ТК практически на линию кольца и редуцировать полость ПЖ. Данный маневр технически воспроизводим и незначительно удлиняет время пережатия аорты, так как аннулопластику ТК при сочетанных вмешательствах на левых клапанах мы всегда делаем на плегированном сердце. Считаем, что вмешательства на подклапанных структурах оправданы только в условиях выраженной дилатации ПЖ, но, безусловно, необходимы увеличение количества вмешательств на подклапанных структурах ТК и оценка отдаленных результатов.

Заключение

Результаты выдвижения ПС ТК при функциональном пороке, наложения шва «край-в-край» при миксоматозе клапана являются удовлетворительными и позволяют расширить показания к реконструктивной хирургии, техники безопасны и воспроизводимы. Выдвижение ПС ТК при органическом пороке, комбинированное применение техники «клевер» и других вмешательств на ТК помимо аннулопластики повышают риск неудовлетворительных результатов, и в таких случаях оптимальное решение – протезирование ТК биологическим протезом. Сближение ПМ ПЖ воспроизводимо, безопасно и дает возможность выполнить клапаносохраняющую операцию пациентам (с тяжелой ТН и дилатацией ПЖ), которым ранее проводилось протезирование клапана. Необходима оценка отдаленных результатов и большее количество операций на подклапанных структурах.

Конфликт интересов

Б.В. Казумян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Титов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.И. Бабенко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Казумян Баграт Врамович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург отделения неотложной хирургии приобретённых пороков сердца федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6717-4537

Титов Дмитрий Алексеевич, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург, руководитель отделения неотложной хирургии приобретенных пороков сердца федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0943-5727

Бабенко Светлана Ивановна, доктор медицинских наук кардиолог, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии приобретенных пороков сердца федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2621-4504

Author Information Form

Kazumyan Bagrat V., PhD, Cardiovascular Surgeon at the A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6717-4537

Titov Dmitriy A., PhD, Cardiovascular Surgeon at the A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0943-5727

Babenko Svetlana I., PhD, Cardiologist at the A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2621-4504.

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Höke U., Auger D., Thijssen J., Wolterbeek R., van der Velde E.T., Holman E.R., Schalij M.J., Bax J.J., Delgado V., Marsan N.A. Significant lead-induced tricuspid regurgitation is associated with poor prognosis at long-term follow-up. Heart. 2014;100(12):960-8. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304673. .

2. Rodes-Cabau J., Taramasso M., O'Gara P.T. Diagnosis and treatment of tricuspid valve disease: current and future perspectives. Lancet. 2016; 388:2431-2442. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00740-6

3. Wang N., Fulcher J., Abeysuriya N., McGrady M., Wilcox I., Celermajer D., Lal S. Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2019;40(5):476-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehy641.

4. Navia J.L., Nowicki E.R., Blackstone E.H., Brozzi N.A., Nento D.E., Atik F.A., Rajeswaran J., Gillinov A.M., Svensson L.G., Lytle B.W. Surgical management of secondary tricuspid

valve regurgitation: annulus, commissure, or leaflet procedure? J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; 139:1 473–82. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.02.046

5. Казумян Б.В., Муратов Р.М., Соболева Н.Н. Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов безымплантационной и имплантационной методик аннулопластики трикуспидального клапана при функциональном пороке. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020; 4 (62): 310-317. doi: 10.24022/0236-2791-2020-62-4-310-317.

6. Jeganathan R., Armstrong S., Al-Alao B., David T. The risk and outcomes of reoperative tricuspid valve surgery. Ann Thorac Surg. 2013; 95:119–24. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.08.058

7. Kilic A., Saha-Chaudhuri P., Rankin J.S., Conte J.V.Trends and outcomes of tricuspid valve surgery in North America: an analysis of more than 50,000 patients from The Society of Thoracic Surgeons database. Ann Thorac Surg. 2013; 96: 1546- 1552. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.06.031

8. Fukuda S., Song J.M., Gillinov A.M., McCarthy P.M., Daimon M., Kongsaerepong V., Thomas J.D., Shiota T. Tricuspid valve tethering predicts residual tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty. Circulation. 2005; 111: 975–9. doi: 10.1161/01.CIR.0000156449.49998.51

9. Муратов Р.М., Казумян Б.В., Акбутаева Г.М. Выдвижение передней створки трикуспидального клапана при органическом и функциональном пороке. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019; 61 (5): 429-435. doi:10.24022/0236-2791-2019-61-5-429-435.

10. Казумян Б.В., Муратов Р.М., Соболева Н.Н, Титов Д.А. Отдаленные результаты техники «клевер» при хирургическом лечении трикуспидальной недостаточности различной этиологии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2022; 5 (64): 495-502. doi: 10.24022/0236-2791-2022-64-5-495-502.

11. Казумян Б.В., Муратов Р.М., Бабенко С.И., Титов Д.А. Факторы риска и причины возврата трикуспидальной регургитации после шовной и имплантационной аннулопластик. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2023; 4 (65): 391-401. doi: 10.24022/0236-2791-2023-65-4-391-401.

12. Муратов Р.М., Амирагов Р.И., Бабенко С.И. Отдаленные результаты многокомпонентной реконструкции створок трикуспидального клапана с использованием аутои ксеноперикарда при инфекционном эндокардите. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2023; 1 (65): 34-42. doi: 10.24022/0236-2791-2023-65-1-34-42.

13. Min S.Y., Song J.M., Kim J.H., Jang M.K., Kim Y.J., Song H., Kim D.H., Lee J.W., Kang D.H., Song J.K.. Geometric changes after tricuspid annuloplasty and predictors of residual tricuspid regurgitation: a real-time three-dimensional echocardiography study. Eur Heart J. 2010;31:2871–80. doi: 10.1093/eurheartj/ehq227

14. Kabasawa M., Kohno H., Ishizaka T., Ishida K., Funabashi N., Kataoka A., Matsumiya G. Assessment of functional tricuspid regurgitation using 320-detectorrow multislice computed tomography: risk factor analysis for re- current regurgitation after tricuspid annuloplasty. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147:312–20. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.017

15. Alfieri O., De Bonis M., Lapenna E., Agricola E., Quarti A., Maisano F. The clover technique as a novel approach for correction of posttraumatic tricuspid regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 126:75–9. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00204-6

16. De Bonis M., Lapenna E., Di Sanzo S., Del Forno B., Pappalardo F., Castiglioni A., Vicentini L., Pozzoli A., Giambuzzi I., Latib A., Schiavi D., La Canna G., Alfieri O. Long-term results (up to 14 years) of the clover technique for the treatment of complex tricuspid valve regurgitation. Eur J Cardiothorac Surg. 2017;52(1):125-130. doi: 10.1093/ejcts/ezx027.

17. Dreyfus G.D., Raja S.G., John Chan K.M. Tricuspid leaflet augmentation to address severe tethering in functional tricuspid regurgitation. Eur J Cardiothorac Surg. 2008; 34: 908-910. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.07.006.

18. Tang H., Xu Z., Zou L., Han L., Lu F., Lang X., Song Z. Valve Repair with Autologous Pericardium for Organic Lesions in Rheumatic Tricuspid Valve Disease. Ann Thorac Surg. 2009; 87:726-730 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.005. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.005

19. Rescigno G., Hothi S., Bond C., Uddin M., Bhatti V., Billing J.S. CorMatrix Anterior Leaflet Augmentation of the Tricuspid Valve: Midterm Results. Heart Surg Forum. 2021. 8; 24 (2): E261-E266. DOI: 10.1532/hsf.3599

20. Honda K., Kunimoto H., Fujimoto T., Nishimura Y. Four-year outcome of the tricuspid valve leaflet augmentation and ring annuloplasty in dextrocardia. Indian J Thorac Cardiovasc Surg, 2023 May;39(3):296-299. doi: 10.1007/s12055-023-01477-9

21. Yamauchi H., Vasilyev N.V., Marx G.R., Loyola H., Padala M., Yoganathan A.P., del Nido P.J. Right ventricular papillary muscle approximation as a novel technique of valve repair for functional tricuspid regurgitation in an ex vivo porcine model. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012; 144: 235-42. doi: oi: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.028.

22. Al-Attar N., Hvass U. Right papillary muscle sling: proof of concept and pilot clinical experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;43(6):e187-9. doi: 10.1093/ejcts/ezt100.

23. Lohchab S.S., Chahal A.K., Agrawal N. Papillary muscle approximation to septum for functional tricuspid regurgitation. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2015l;23(6):747-50. doi: 10.1177/0218492315570644.

24. Matsumiya G., Kohno H., Matsuura K., Sakata T., Tamura Y., Watanabe M., Ueda H. Right ventricular papillary muscle approximation for functional tricuspid regurgitation associated with severe leaflet tethering. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018;26(4):700-702. doi: 10.1093/icvts/ivx406.

25. Eishi K., Miura T., Matsumaru I., Tanigawa K., Obase K. Spiral suspension, a novel repair technique for severe functional tricuspid regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018; 156 (2): 649-652. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.01.082.

REFERENCES

1. Höke U., Auger D., Thijssen J., Wolterbeek R., van der Velde E.T., Holman E.R., Schalij M.J., Bax J.J., Delgado V., Marsan N.A. Significant lead-induced tricuspid regurgitation is associated with poor prognosis at long-term follow-up. Heart. 2014;100(12):960-8. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304673. .

2. Rodes-Cabau J., Taramasso M., O'Gara P.T. Diagnosis and treatment of tricuspid valve disease: current and future perspectives. Lancet. 2016; 388:2431-2442. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00740-6

3. Wang N., Fulcher J., Abeysuriya N., McGrady M., Wilcox I., Celermajer D., Lal S. Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2019;40(5):476-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehy641.

4. Navia J.L., Nowicki E.R., Blackstone E.H., Brozzi N.A., Nento D.E., Atik F.A., Rajeswaran J., Gillinov A.M., Svensson L.G., Lytle B.W. Surgical management of secondary tricuspid valve regurgitation: annulus, commissure, or leaflet procedure? J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; 139:1 473–82. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.02.046

5. Kazumyan B.V., Muratov R.M., Soboleva N.N. Outcomes of ring versus suture annuloplasty of the tricuspid valve in patients with functional tricuspid valve disease. Grudnaya

i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya (Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery). 2020; 4 (62): 310-317. doi: 10.24022/0236-2791-2020-62-4-310-317. (In Russian)

6. Jeganathan R., Armstrong S., Al-Alao B., David T. The risk and outcomes of reoperative tricuspid valve surgery. Ann Thorac Surg. 2013; 95:119–24. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.08.058

7. Kilic A., Saha-Chaudhuri P., Rankin J.S., Conte J.V.Trends and outcomes of tricuspid valve surgery in North America: an analysis of more than 50,000 patients from The Society of Thoracic Surgeons database. Ann Thorac Surg. 2013; 96: 1546- 1552. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.06.031

8. Fukuda S., Song J.M., Gillinov A.M., McCarthy P.M., Daimon M., Kongsaerepong V., Thomas J.D., Shiota T. Tricuspid valve tethering predicts residual tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty. Circulation. 2005; 111: 975–9. doi: 10.1161/01.CIR.0000156449.49998.51

9. Muratov R.M., Kazumyan B.V., Akbutaeva G.M. Anterior leaflet augmentation with organic and functional tricuspid regurgitation. Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2019; 61 (5): 429-435. doi:10.24022/0236-2791-2019-61-5-429-435. (In Russian)

10. Kazumyan B.V., Muratov R.M., Soboleva N.N, Titov D.A. Outcomes of ring versus suture annuloplasty of the tricuspid valve in patients with functional tricuspid valve disease. Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya (Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery). 2022; 5 (64): 495-502. doi: 10.24022/0236-2791-2022-64-5-495-502. (In Russian)

11. Kazumyan B.V., Muratov R.M., Babenko S.I., Titov D.A. Risk factors and causes of late recurrence of tricuspid regurgitation after suture and band annuloplasty. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2023; 4 (65): 391-401. doi: 10.24022/0236-2791-2023-65-4-391-401. (In Russian)

12. Muratov R.M., Amiragov R.I., Babenko S.I. Long-term results of tricuspid valve reconstruction pericardium and neochords due to infective endocarditis in candidates for valve replacement. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2023; 1 (65): 34-42. doi: 10.24022/0236-2791-2023-65-1-34-42. (In Russian)

13. Min S.Y., Song J.M., Kim J.H., Jang M.K., Kim Y.J., Song H., Kim D.H., Lee J.W., Kang D.H., Song J.K.. Geometric changes after tricuspid annuloplasty and predictors of residual tricuspid regurgitation: a real-time three-dimensional echocardiography study. Eur Heart J. 2010;31:2871–80. doi: 10.1093/eurheartj/ehq227

14. Kabasawa M., Kohno H., Ishizaka T., Ishida K., Funabashi N., Kataoka A., Matsumiya G. Assessment of functional tricuspid regurgitation using 320-detectorrow multislice computed tomography: risk factor analysis for re- current regurgitation after tricuspid annuloplasty. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147:312–20. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.017

15. Alfieri O., De Bonis M., Lapenna E., Agricola E., Quarti A., Maisano F. The clover technique as a novel approach for correction of posttraumatic tricuspid regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 126:75–9. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00204-6

16. De Bonis M., Lapenna E., Di Sanzo S., Del Forno B., Pappalardo F., Castiglioni A., Vicentini L., Pozzoli A., Giambuzzi I., Latib A., Schiavi D., La Canna G., Alfieri O. Long-term results (up to 14 years) of the clover technique for the treatment of complex tricuspid valve regurgitation. Eur J Cardiothorac Surg. 2017;52(1):125-130. doi: 10.1093/ejcts/ezx027.

17. Dreyfus G.D., Raja S.G., John Chan K.M. Tricuspid leaflet augmentation to address severe tethering in functional tricuspid regurgitation. Eur J Cardiothorac Surg. 2008; 34: 908-910. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.07.006.

18. Tang H., Xu Z., Zou L., Han L., Lu F., Lang X., Song Z. Valve Repair with Autologous Pericardium for Organic Lesions in Rheumatic Tricuspid Valve Disease. Ann Thorac Surg. 2009; 87:726-730 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.005. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.005

19. Rescigno G., Hothi S., Bond C., Uddin M., Bhatti V., Billing J.S. CorMatrix Anterior Leaflet Augmentation of the Tricuspid Valve: Midterm Results. Heart Surg Forum. 2021. 8; 24 (2): E261-E266. DOI: 10.1532/hsf.3599

20. Honda K., Kunimoto H., Fujimoto T., Nishimura Y. Four-year outcome of the tricuspid valve leaflet augmentation and ring annuloplasty in dextrocardia. Indian J Thorac Cardiovasc Surg, 2023 May;39(3):296-299. doi: 10.1007/s12055-023-01477-9

21. Yamauchi H., Vasilyev N.V., Marx G.R., Loyola H., Padala M., Yoganathan A.P., del Nido P.J. Right ventricular papillary muscle approximation as a novel technique of valve repair for functional tricuspid regurgitation in an ex vivo porcine model. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012; 144: 235-42. doi: oi: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.028.

22. Al-Attar N., Hvass U. Right papillary muscle sling: proof of concept and pilot clinical experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;43(6):e187-9. doi: 10.1093/ejcts/ezt100.

23. Lohchab S.S., Chahal A.K., Agrawal N. Papillary muscle approximation to septum for functional tricuspid regurgitation. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2015l;23(6):747-50. doi: 10.1177/0218492315570644.

24. Matsumiya G., Kohno H., Matsuura K., Sakata T., Tamura Y., Watanabe M., Ueda H. Right ventricular papillary muscle approximation for functional tricuspid regurgitation associated with severe leaflet tethering. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018;26(4):700-702. doi: 10.1093/icvts/ivx406.

25. Eishi K., Miura T., Matsumaru I., Tanigawa K., Obase K. Spiral suspension, a novel repair technique for severe functional tricuspid regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018; 156 (2): 649-652. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.01.082.

Для цитирования: *Казумян Б.В., Титов Д.А., Бабенко С.И. Отдаленные результаты комплексной реконструкции трикуспидального клапана при его недостаточности: от кольца к створкам и подклапанным структурам. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 140-151. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-140-151*

To cite: *Kazumyan B.V., Titov D.A., Babenko S.I. Outcomes of complex tricuspid valve repair: from the annulus to the leaflets and subvalvular structures. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 140-151. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-140-151*

УДК 616-092
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-152-162

ДИЕТА-ИНДУЦИРОВАННЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ НЕ ОКАЗЫВАЕТ ВЛИЯНИЯ НА ПОСТИШЕМИЧЕСКУЮ СОКРАТИТЕЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ МИОКАРДА КРЫСЫ

Н.В. Нарыжная, А.В. Мухомедзянов, И.А. Деркачев, Б.К. Курбатов, М. Килин, А. Кан, А.Е. Граб, Л.Н. Маслов

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

Основные положения

• Диета-индуцированный метаболический синдром не приводит к нарушению митохондриального дыхания и усугублению нарушений сократительной функции миокарда крыс.

• Сохранность сократительной функции может быть связана с окислением субстратов II комплексом дыхательной цепи митохондрий. Можно предположить, что начальные метаболические изменения доноров не являются значимым препятствием для трансплантации миокарда.

Актуальность	Устойчивость тканей к острой ишемии является важной проблемой медицинской науки в целом и трансплантологии в частности. При этом нарушения углеводного и липидного обмена могут быть причиной снижения устойчивости органов к ишемии, а высокая распространенность в популяции подобных нарушений представляет важную проблему сохранности трансплантируемого органа.
Цель	Оценка влияния экспериментального метаболического синдрома (МС) на выраженность сократительной дисфункции миокарда при реперфузии, связи сократимости миокарда при МС с дыханием митохондрий.
Материалы и методы	Исследование выполнено на крысах Вистар. МС моделировали содержанием крыс на высокоуглеводной высокожировой диете 12 недель. Оценку постишемической сократимости миокарда проводили на модели острой коронарооккклюзии-реперфузии *in vivo* эхокардиографически и на модели ишемии-реперфузии изолированного сердца. Митохондрии выделяли дифференциальным центрифугированием из зоны ишемии после острой коронарооккклюзии-реперфузии. Оценивали дыхание митохондрий в присутствии малата, пирувата и сукцината.
Результаты	Содержание крыс на диете в течение 12 недель приводило к формированию ожирения, гипертензии, повышению в крови содержания глюкозы, триглицеридов, лептина и адипонектина, то есть к формированию МС. Параметры сокращения миокарда до моделирования ишемии как *in vivo*, так и на модели изолированного сердца не различались. Митохондрии крыс с МС отличались большей эффективностью дыхания АДФ/О как на NAD^+-, так и FAD^+-зависимых субстратах. Острая коронарооккклюзия-реперфузия in vivo приводила к снижению сократительной и насосной функции миокарда, подавлению дыхания митохондрий в равной степени в группе контрольных животных и животных с МС. Сходные данные получены на модели изолированного сердца. Установлена обратная корреляционная связь эффективности дыхания митохондрий крыс с МС в присутствии FAD^+-зависимого субстрата с величиной конечного систолического объема в поздние сроки реперфузии. Подобной взаимосвязи не наблюдали у крыс контрольной группы.
Заключение	Полученные результаты позволяют предположить, что диета-индуцированный МС не приводит к нарушению митохондриального дыхания и усугублению нарушений сократительной функции миокарда. Сохранность сократительной функции может быть взаимосвязана с окислением субстратов II комплексом дыхательной цепи митохондрий. Можно заключить, что начальные метаболические изменения доноров не являются значимым препятствием для трансплантации миокарда.

Ключевые слова Миокард • Ишемия • Реперфузия • Метаболический синдром

Поступила в редакцию: *24.03.2025;* ***поступила после доработки:*** *24.04.2025;* ***принята к печати:*** *17.05.2025*

Для корреспонденции: *Михаил Килин, kilin112233@gmail.com; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*

Corresponding author: *Kilin Mikhail, kilin112233@gmail.com; address: 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012*

DIET-INDUCED METABOLIC SYNDROME DOES NOT AFFECT POSTISCHEMIC CONTRACTILITY OF THE RAT MYOCARDIUM

N.V. Naryzhnaya, A.V. Mukhomedzyanov, I.A. Derkachev, B.K. Kurbatov, M. Kilin, A. Kan, A.E. Grab, L.N. Maslov

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

Highlights

• Diet-induced metabolic syndrome does not lead to mitochondrial respiration impairment and worsening of contractile dysfunction of the rat myocardium.

• Preservation of contractile function may be associated with substrate oxidation by complex II of the mitochondrial respiratory chain. It can be assumed that the initial metabolic changes of donors are not a significant obstacle to myocardial transplantation.

Background	Tissue resistance to acute ischemia is an important problem of medical science in general and transplantology in particular. At the same time, carbohydrate and lipid metabolism disorders can cause a decrease in organ resistance to ischemia, and the high prevalence of such disorders in the population is an important problem for the preservation of the transplanted organ.
Aim	To assess the effect of experimental metabolic syndrome (MS) on the severity of myocardial contractile dysfunction during reperfusion, and the relationship between myocardial contractility in MS and mitochondrial respiration.
Methods	The study was performed on Wistar rats. Metabolic syndrome (MS) was modeled by feeding rats of a high-carbohydrate, high-fat diet for 12 weeks. Post-ischemic myocardial contractility was assessed using an *in vivo* model of acute coronary occlusion-reperfusion (ACR) echocardiography and an isolated heart ischemia-reperfusion model. Mitochondria were isolated by differential centrifugation from the ischemic zone after ACR. Mitochondrial respiration was assessed in the presence of malate, pyruvate, and succinate.
Results	Keeping rats on a diet for 12 weeks led to the formation of obesity, hypertension, increased blood glucose, triglyceride, leptin, and adiponectin levels, i.e., to the metabolic syndrome formation. Myocardial contraction parameters before ischemia modeling both *in vivo* and in the isolated heart model did not differ. Mitochondria of rats with MS were distinguished by greater efficiency of ADP/O respiration on both NAD^+ and FAD^+-dependent substrates. ACR in vivo led to a decrease in the contractile and pumping function of the myocardium, suppression of mitochondrial respiration equally in the group of control animals and animals with MS. Similar data were obtained in the isolated heart model. An inverse correlation link was established between the efficiency of mitochondrial respiration in rats with MS in the presence of a FAD^+-dependent substrate and the value of the end-systolic volume at late stages of reperfusion. Such a relationship was not observed in the control group rats.
Conclusion	The obtained results suggest that diet-induced MS does not lead to mitochondrial respiration impairment and aggravation of myocardial contractile dysfunction. Preservation of contractile function may be associated with oxidation of substrates by complex II of the mitochondrial respiratory chain. It can be assumed that the initial metabolic changes in donors are not a significant obstacle to myocardial transplantation.

Keywords Myocardium • Ischemia • Reperfusion • Metabolic syndrome

Received: *24.03.2025;* ***received in revised form:*** *24.04.2025;* ***accepted:*** *17.05.2025*

Список сокращений

ИР – ишемия-реперфузия
ЛЖ – левый желудочек
МС – метаболический синдром
ОКР – острая коронарооккклюзия-реперфузия

Введение

Важной проблемой трансплантологии является повышение устойчивости трансплантатов к гипоксии, обусловленной процедурами его извлечения и транспортировки. Одним из ведущих патогенетических факторов острой сердечной недостаточности в посттрансплантационном периоде выступают ишемическое-реперфузионное повреждение и тесно сопряженная с ним сократительная дисфункция миокарда [1]. Следует учитывать, что метаболические нарушения широко распространены в популяции и сопровождают сердечно-сосудистую патологию в значительном числе случаев [2]. Вместе с тем данные о влиянии нарушения углеводного и липидного обмена на устойчивость тканей к ишемии противоречивы. Установлено, что ожирение и метаболические нарушения способствуют повышению частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако многие исследователи не отмечают усугубления ишемического-реперфузионного повреждения миокарда у пациентов или экспериментальных животных с метаболическим синдромом (МС) [3–6]. Можно предполагать, что отсутствие влияния МС на сократимость миокарда при реперфузии может быть связано со способностью кардиомиоцитов утилизировать углеводные субстраты.

Целью настоящего исследования стала оценка влияния экспериментального метаболического синдрома на выраженность сократительной дисфункции миокарда при реперфузии, связи сократимости миокарда при МС с дыханием митохондрий.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 35 крысах-самцах Вистар вивария НИИ кардиологии Томского НИМЦ с исходной массой 250–300 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 201 от 30 июня 2020 г.).

Животные были разделены на две экспериментальные группы. Контролем (n = 18) служили крысы, содержавшиеся в стандартных условиях вивария при свободном доступе к корму и воде, режиме день/ночь (12/12ч). Животных опытной группы (диета-индуцированный МС, n = 17) содержали в течение 84 дней на высокоуглеводной высокожировой диете с заменой питьевой воды на 20% раствор фруктозы. Состав корма для высокоуглеводной высокожировой диеты: белки – 16%, жиры – 21%, углеводы – 46% (в том числе фруктоза – 17%), холестерин – 0,125%, холиевая кислота – 0,5% [7]. После окончания диеты животных выдерживали в течение недели на стандартной диете и обычной питьевой воде, чтобы исключить осмотический компонент повышения артериального давления из-за потребления фруктозы. Критериями развития метаболического синдрома считали увеличение массы животного (для взвешивания животных использовали весы DL-120 (AND, Япония)), массы абдоминального жира (взвешивание проводили на весах ML-100 (AND, Япония)), развитие артериальной гипертензии, увеличение содержания триглицеридов в сыворотке крови, гипергликемии, развитие состояния инсулинорезистентности по значимому повышению индекса Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), лептинемии.

Устойчивость миокарда крыс к ишемии оценивали на моделях острой коронарооккклюзии- реперфузии (ОКР) и глобальной ишемии-реперфузии изолированного сердца. Для моделирования ОКР крысы были наркотизированы хлоралозой (60 мг/кг, внутрибрюшинно (Sigma, Япония)) и подключены к аппарату искусственной вентиляции легких SAR-830 Series Small Animal Ventilator (CWE, США). Выполняли левостороннюю торакотомию, на левую нисходящую коронарную артерию накладывали лигатуру на 1–2 мм ниже ушка левого предсердия на 45 мин, после чего лигатуру ослабляли для реперфузии [8]. Исследования сократительной функции сердца при ОКР проводили эхокардиографически с помощью диагностической системы для экспериментальных животных Vevo3100 LT (VisualSonics, Канада) с использованием датчика MX201 (VisualSonics, Канада) с базовой частотой 12,5 МГц. Измерения проводили перед ишемией, на 20 и 90 мин реперфузии. 2D-изображения левого желудочка (ЛЖ) были получены в парастернальных проекциях по длинной и коротким осям ЛЖ (на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки ЛЖ). Анализ полученных изображений производили с помощью программного обеспечения VEVO LAB (VisualSonics, Канада). Оценку фракции выброса (%), конечного систолического (мкл) и конечного диастолического (мкл) объема ЛЖ, ударного объема ЛЖ (мкл) и сердечного выброса (мкл) производили с использованием метода «площадь – длина». Нарушения локальной сократимости оценивали в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка, уточняли выраженность нарушения в позициях по короткой оси. Участок левого желудочка считали гипокинетичным (гипокинезия), если сохранялось центростремительное систолическое движение стенки ЛЖ, но степень систолического утолщения стенки составляла менее 40% по отношению к исходному состоянию, акинетичным – при отсутствии систолического утолщения стенки, дискинетичным – при истончении и систолическом выбухании стенки ЛЖ. Сегменту с нормальным кинезом присваивали 1 балл, гипокинетичному – 2 балла, акинетичному – 3 и дискинетичному – 4. Индекс нарушения локальной сократимости в 16-сегментной модели ЛЖ оценивали как сумму баллов всех оцененных сегментов к общему количеству оцененных сегментов.

После 2 ч реперфузии из наружной сонной артерии брали образцы крови, которые центрифугировали при 3 000 об/мин, отбирали сыворотку крови и хранили при –70 °С для определения параметров глюкозы, триглицеридов, холестерина, (АО «Вектор-Бест»,

Россия), инсулина, лептина и адипонектина (иммуноферментные наборы CEA448Ra Insulin, SEA084Ra Leptin, SEA605Ra Adiponectin (Cloud-Clone, Китай)). Оптическую плотность во всех исследованиях измеряли с помощью микропланшетного ридера Infinite 200 PRO (Tecan GmbH, Австрия).

Миокард извлекали и промывали через аорту физиологическим раствором, область гипоперфузии иссекали и использовали для выделения митохондрий методом дифференциального центрифугирования, как описано ранее [9]. Оценку параметров дыхания митохондрий проводили по поглощению ими кислорода в герметичной термостатируемой камере при помощи Кларковского кислород-чувствительного электрода ДКТП-02.4 прибором pH-метр-иономер «Эксперт-001» (Москва, Россия) в насыщенном кислородом растворе, содержащем 200 мМ сахарозы, 10 мМ Trizma base, 5 мМ KH2PO4, 10 мкМ ЭГТА, 3 мМ малата, 3 мМ пирувата или 5 мМ сукцината, 2,5 мг/мл БСА V фракции, 0,5 мг/мл суспензии митохондрий, pH 7,4, 25 °C, в присутствии/отсутствие 200 нМ АДФ. Измеряли скорость поглощения кислорода до добавления АДФ (состояние 2), после добавления АДФ (состояние 3) и когда синтез АТФ был завершен (состояние 4). Эффективность дыхания вычисляли по соотношению количества добавленного АДФ (200 нМ) к поглощенному в течение состояния 3 кислороду (коэффициент АДФ/О). Дыхательный контроль определяли как соотношение скоростей поглощения кислорода в состояниях 4 и 3. Для оценки исходного состояния митохондрий миокарда использовали дополнительные группы ложнооперированных животных с МС (n = 10) и без МС (n = 11). В суспензии митохондрий определяли содержание АТФ люминометрическим методом наборами FLAA (Adenosine 5′-triphosphate (ATP) Bioluminescent Assay Kit (Sigma, Япония)) на хемилюминометре Lucy-2 (AnthosLabtec Instruments, Австрия).

Экспериментальные исследования на изолированном сердце проведены с использованием метода Лангендорфа. Миокард выделяли и переносили в охлажденный до +4 °C раствор Кребса – Хензелайта, после чего помещали в термостабилизированную увлажненную камеру и канюлировали в восходящую часть дуги аорты. Через канюлю под давлением 52 мм рт. ст. подавали изотонический раствор Кребса – Хензелайта (в ммоль/л): NaCl – 120; KCl – 4,8; $CaCl_2$ – 2,0; $MgSO_4$ – 1,2; KH_2PO_4 – 1,2; $NaHCO_3$ – 20; глюкоза – 10, pH – 7,5, температура – 37 ± 0,5 °C. Перфузионный раствор предварительно насыщали газовой смесью, содержащей 95% O_2 и 5% CO_2. В полость ЛЖ вводили катетер с латексным баллончиком, заполненный дистиллированной водой под дав¬лением 15 мм рт. ст. Моделировали 30-минутную глобальную ишемию миокарда с последующей реперфузией. Показатели насосной функции сердца – частоту сердечных сокращений (уд/мин), давление, развиваемое левым желудочком изолированного сердца (мм рт. ст.), конечное диастолическое давление (% от исходного), максимальные скорости сокращения и расслабления миокарда – регистрировали в изоволюмическом режиме с помощью датчика давления SS13L и соответствующего программного обеспечения (Biopac System Inc., США) в течение 10 с до моделирования ишемии, на 5-й, 15-й и 30-й мин реперфузии.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft, Inc., США). Полученные данные проверяли на согласие распределения с нормальным законом с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего (M ± SEM) в случае соответствия распределения данных нормальному, в противном случае – в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Q25; Q75]. Для оценки различий между группами, распределение значений в которых соответствовало нормальному, использовали t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – непараметрический критерий Манна – Уитни. Взаимосвязь параметров оценивали непараметрическим критерием Спирмена. Пороговое значение уровня значимости p принимали равным 0,05.

Результаты

Содержание крыс на диете в течение 12 недель приводило к увеличению массы тела относительно контроля и накоплению брюшного жира, что свидетельствовало о формировании ожирения (табл. 1). Помимо увеличения массы тела и ожирения у жи-

Таблица 1. Показатели формирования метаболического синдрома у крыс
Table 1. Indicators of metabolic syndrome formation in rats

Показатель / Parameter	Контроль / Control, n = 18	МС / MS, n = 17	p
Масса крысы, г / Body weight, g	260 [250; 280]	317 [303; 343]	< 0,001
Масса брюшного жира, г / Abdominal fat, g	10,22 [9,2; 11,1]	16,4 [14,2; 17,8]	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	4,14 [3,75; 5,21]	6,90 [6,20; 7,50]	
Инсулин, pM/мл / Insulin, pM/mL	6,38 [4,89; 7,79]	7,76 [4,34; 8,05]	0,05
HOMA-IR / HOMA-IR	1,14 [0,86; 1,83]	2,98 [1,21; 4,26]	0,005
Триглицериды, ммоль/л / Triacylglicerides, mmol/L	1,19 [0,96; 1,42]	1,84 [1,63; 2,03]	< 0,001
Лептин, пг/мл / Leptin, pg/mL	1,99 [1,44; 3,37]	3,51 [1,77; 11,20]	0,005
Адипонектин, пг/мл / Adiponectin, pg/mL	0,88 [0,83; 1,03]	3,75 [2,75; 4,93]	< 0,001

Примечание: *p – значимость различий по отношению к контрольной группе; U – критерий Манна – Уитни; МС – метаболический синдром.*
Note: *p – significance of differences in relation to the control group; Mann–Whitney U-test; MS – metabolic syndrome.*

вотных с МС наблюдали повышение систолического артериального давления – со 125 [120; 140] до 141,5 [133; 148,5] мм рт. ст. Формирование МС характеризовалось повышением в крови содержания глюкозы, триглицеридов, лептина и адипонектина (см. табл. 1). Таким образом, морфометрические и биохимические показатели свидетельствуют о том, что содержание крыс на высокожировой высокоуглеводной диете приводит к формированию метаболического синдрома.

Репрезентативные эхокардиограммы миокарда крыс в экспериментальных группах представлены на рис. 1.

Исходные значения параметров сократимости в исследуемых группах не различались (табл. 2). ОКР в контрольной группе крыс приводили к двукратному увеличению конечного систолического объема, снижению фракции выброса с 72 до 56%, падению ударного объема и сердечного выброса к 20-й минуте реперфузии. У крыс с диета-индуцированным метаболическим синдромом наблюдали меньшее значение частоты сердечных сокращений относительно крыс контрольной группы, остальные параметры насосной и сократительной способности миокарда на 20-й минуте реперфузии не были значимо отличны от группы контроля (см. табл. 2).

Через 90 мин реперфузии у крыс контрольной группы конечного систолического объема восстановился до 93 мкл, фракция выброса до 58%, удар-

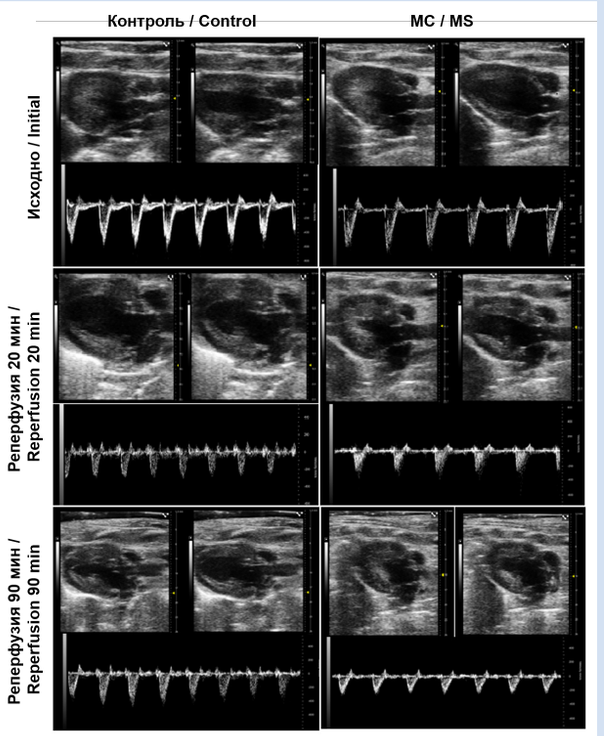


Рисунок 1. Репрезентативные эхокардиограммы миокарда крыс в экспериментальных группах
Примечание: *МС – метаболический синдром.*
Figure 1. Representative echocardiograms of rat myocardium in experimental groups
Note: *MS – metabolic syndrome.*

Таблица 2. Эхокардиографические параметры сокращения миокарда крыс
Table 2. Echocardiographic parameters of rat myocardial contraction

Группа / Group	КСО, мкл / LVESV, µl	КДО, мкл / EDV, µl	ФВ / EF, %	ЧСС, уд/мин / HR, s-1	УО, мкл / SV, µl	СВ, мл/мин / CO, mL/min	НЛС, балл / ILC, point
Исходные значения сокращения миокарда / Baseline values of myocardial contraction							
ОКР / ACR, n = 15	61,50 [57,50; 64,00]	212,00 [207,50; 224,00]	71,60 [70,19; 73,22]	326,50 [310,00; 342,00]	153,50 [146,50160,00]	49,83 [48,0152,45]	–
МС ОКР / MS ACR, n = 11	62,00 [59,00; 63,00]	217,00 [208,00; 226,00]	71,76 [70,30; 72,81]	319,00 [305,00; 332,00]	156,00 [146,00; 164,00]	48,35 [45,62; 53,04]	–
20 мин реперфузии / Reperfusion 20 min							
ОКР / ACR	105,00 [99,00; 109,00]	233,50 [229,00; 241,00]	55,53 [54,37; 57,30]	286,00 [281,00; 293,00]	131,85 [127,10; 137,50]	37,06 [35,80; 39,92]	1,50 [1,30; 1,60]
МС ОКР / MS ACR	104,50 [101,00; 106,00]	239,00 [229,00; 242,00]	56,05 [54,71; 57,98]	267,00 [254,00; 292,00], p = 0,018	134,80 [123,40; 143,20]	35,23 [33,95; 39,93]	1,50 [1,30; 1,60]
90 мин реперфузии / Reperfusion 90 min							
ОКР / ACR	93,00 [87,00; 96,00]	218,00 [209,00; 226,00]	57,95 [55,48; 60,18]	266,00 [256,00; 269,00]	125,75 [118,00; 135,50]	32,88 [31,36; 36,05]	1,40 [1,30; 1,50]
МС ОКР / MS ACR	92,00 [89,00; 93,00]	221,00 [206,00; 225,00]	58,62 [55,07; 60,35]	258,00 [251,00; 263,00]	130,50 [114,00; 137,50]	33,02 [29,98; 34,61]	1,40 [1,30; 1,40]

Примечание: *p – значимость различий к контрольной группе; U – критерий Манна – Уитни; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; МС – метаболический синдром; НЛС – индекс нарушения локальной сократимости; ОКР – острая коронароокклюзия-реперфузия; СВ – сердечный выброс; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ЧСС – частота сердечных сокращений.*
Note: *p – significance of differences to the control group;*
U – Mann-Whitney U-test; ACR – acute coronary occlusion and reperfusion; CO – cardiac output; EDV – end-diastolic volume; EF – ejection fraction; HR – heart rate; ILC – index of impaired local contractility; LVESV – left ventricular end-systolic volume; MS – metabolic syndrome; SV – stroke volume.

ный объем составил 125 мкл, сердечный выброс 33 мл/мин (см. табл. 2). Следует отметить, что насосная функция и сократимость миокарда оставалась значимо сниженной относительно исходных значений. Регистрация параметров сократимости миокарда у крыс с МС через 90 мин реперфузии не показала изменения параметров сократительной и насосной функции миокарда относительно контрольных животных.

По окончании реперфузии зона ишемии миокарда была иссечена и использована для выделения митохондрий и оценки их дыхательной функции.

Выявлено, что МС увеличивал скорость митохондриального дыхания в состоянии 3 (АДФ-зависимое дыхание) и его эффективность (АДФ/О) как в присутствии NAD^+-зависимых, так и FAD^+-зависимых субстратов в миокарде крыс, не подвергнутых ОКР (табл. 3). ОКР приводила к снижению эффективности митохондриального дыхания в контрольной группе и при МС до сопоставимых уровней как в присутствии NAD^+-зависимых субстратов, так и FAD^+-зависимых; значимых различий в скорости и эффективности дыхания митохондрий между контрольной группой с МС при ОКР не выявлено (см. табл. 3). При этом за счет исходно большей эффективности митохондриального дыхания в группе МС ее падение при ОКР оказалось относительно более выраженным.

Не выявлено различий по содержанию АТФ в митохондриях миокарда крыс в контрольной группе и при МС (табл. 4).

У крыс с МС наблюдали обратную связь между ADP/O при FAD^+-зависимом дыхании и конечным систолическим объемом ($r_s = 0,7$, $p = 0,016$). У крыс без метаболических нарушений подобной зависимости выявлено не было.

В экспериментах на модели изолированного сердца глобальная ишемия миокарда приводила к полной остановке сердечной деятельности. В период реперфузии давление, развиваемое левым желудочком, восстанавливалось на 11% относительно исходных значений как в группе контрольных крыс, так и при МС (рис. 2). Скорости сокращения и расслабления восстанавливались до 10% от исходных в обеих экспериментальных группах, частота сердечных сокращений полностью возвращалась к доишемическому уровню.

Обсуждение

Вопрос влияния метаболических нарушений на риск развития ишемической болезни сердца и чувствительности миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению был поднят (по данным PubMed) в публикациях 1950-х гг. Ученые обратили внимание на то, что у пациентов, страдающих ожирением и имеющих артериальную гипертонию или нарушения липидного обмена, инфаркт мио-

Таблица 4. Содержание АТФ в митохондриях миокарда крыс
Table 4. ATP content in rat myocardial mitochondria

Группа / Group	n	АТФ, нМ/мг белка / ATP, nM/mg protein
ИР / IRI	6	0,195 ± 0,03
МС ИР / MS IRI	16	0,176 ± 0,013, p > 0,05

Примечание: *p – значимость различий по отношению к ИР; t-критерий Стьюдента; АТФ – аденозинтрифосфат; ИР – ишемия-реперфузия; МС – метаболический синдром.*
Note: *p – significance of differences in relation to IR; Student's T-test; ATP – adenosine triphosphate; IRI – ischemia-reperfusion injury; MS – metabolic syndrome.*

Таблица 3. Дыхание митохондрий миокарда крыс
Table 3. Mitochondrial respiration of rat myocardium

Группа / Group	n	Скорость дыхания, нМО/мг / Respiration rate, nMO/mg			Дыхательный контроль / Respiratory control ratio	АДФ/О / ADP/O
		Состояние 2 / State 2	Состояние 3 / State 3	Состояние 4 / State 4		
Параметры NAD^+-зависимого дыхания митохондрий / Parameters of the NAD^+-related respiration						
ЛО / Sham	12	0,36 ± 0,048	1,30 ± 0,124	0,44 ± 0,053	2,95 ± 0,12	2,36 ± 0,111
ОКР / ACR	15	0,34 ± 0,069	1,17 ± 0,094	0,49 ± 0,070	2,38 ± 0,22	2,08 ± 0,071, p < 0,001
МС ЛО / MS sham	10	0,40 ± 0,030	1,47 ± 0,087, $p_1 < 0,05$	0,55 ± 0,049	2,67 ± 0,088	2,53 ± 0,081, p < 0,001
МС ОКР / MS ACR	11	0,46 ± 0,033	1,37 ± 0,082	0,53 ± 0,055	2,58 ± 0,22	2,08 ± 0,045, p1 < 0,001
Параметры FAD^+-зависимого дыхания митохондрий / Parameters of the FAD^+-related respiration						
ЛО / Sham	12	0,46 ± 0,048	1,20 ± 0,124	0,47 ± 0,053	2,58 ± 0,133	1,36 ± 0,111
ОКР / ACR	15	0,44 ± 0,069	1,07 ± 0,094	0,55 ± 0,070	2,17 ± 0,21	1,08 ± 0,071, p < 0,001
МС ЛО / MS sham	10	0,50 ± 0,030	1,37 ± 0,087	0,58 ± 0,049	2,41 ± 0,078	1,43 ± 0,081, p < 0,001
МС ОКР / MS ACR	11	0,56 ± 0,033	1,27 ± 0,082	0,59 ± 0,055	2,30 ± 0,20	1,08 ± 0,045, $p_1 < 0,001$

Примечание: *p – значимость различий по отношению к ЛО крысам; p_1 – к МС + ЛО; t-критерий Стьюдента; АДФ – аденозиндифосфат; ЛО – ложнооперированные; МС – метаболический синдром; ОКР – острая коронарооккклюзия-реперфузия.*
Note: *p – significance of differences in relation to sham-operated rats; p_1 – to MS sham; Student's T-test; ACR – acute coronary occlusion and reperfusion; ADP – adenosine diphosphate; MS – metabolic syndrome.*

карда протекает тяжелее, чем у лиц с нормальным весом. Понятие «метаболический синдром» было сформулировано в начале 1980-х гг. и в настоящее время подразумевает наличие трех из пяти нарушений: абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, гипергликемии, триглицеридемии и снижения липопротеидов высокой плотности. В исследования второй половины 20-го века убедительно показано, что метаболический синдром и его компоненты являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в целом и коронарного атеросклероза в частности. Однако вопрос чувствительности миокарда пациентов с МС к острой ишемии остается дискуссионным. Ряд исследователей показали, что острый инфаркт миокарда у пациентов с МС, документированным согласно вышеприведенным критериям, сопровождается его большим повреждением (по пику КФК-МБ и тропонина I) [10–13], большей выраженностью постишемической сократительной дисфункции миокарда [14–16], повышением частоты осложнений [10] и отсроченных негативных исходов [17]. Усугубление постишемической сократительной дисфункции миокарда подтверждают и экспериментальные исследования [18, 19]. Вместе с тем результаты ряда клинических и экспериментальных исследований не подтвердили различий в степени повреждения миокарда при ишемии-реперфузии [3–5], госпитальной смертности [20] между группами пациентов с МС и без него. В единичных исследованиях продемонстрировано, что высокоуглеводная диета у крыс Вистар не только не приводит к усилению повреждения миокарда при ишемии-реперфузии, но снижает повреждение миокарда и его сократительную дисфункцию при реперфузии [6]. Нами не показано значимого нарушения сократимости миокарда при его ишемии и реперфузии.

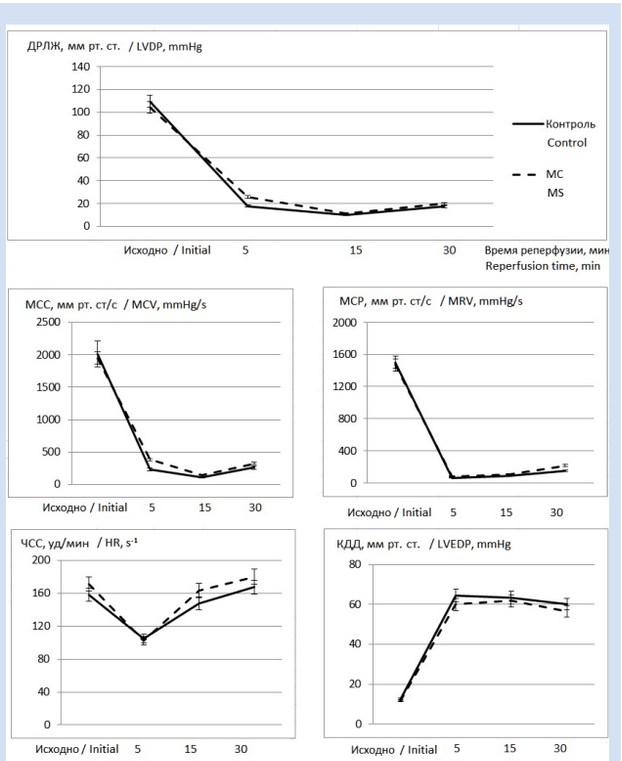


Рисунок 2. Сократительная активность изолированного сердца крысы

Примечание: *ДРЛЖ – давление, развиваемое левым желудочком; КДД – конечное диастолическое давление; МС – метаболический синдром; МСР – максимальная скорость расслабления; МСС – максимальная скорость сокращения; ЧСС – частота сердечных сокращений.*

Figure 2. Contractile activity of the isolated rat heart

Note: *LVDP – left ventricular developed pressure; LVEDP – left ventricular end diastolic pressure; MCV – maximum contraction velocity; MRV – maximum relaxation velocity; MS – metabolic syndrome; HR – heart rate.*

Общеизвестно, что обеспечение сократимости миокарда осуществляется макроэргами за счет митохондриального дыхания. В условиях ишемии сохранность структуры и функционального состояния митохондрий может служить основой для защиты кардиомиоцитов от повреждения [9], в том числе ткани трансплантируемого сердца [21–23]. Наиболее значимым субстратом, утилизируемым митохондриями миокарда, являются жирные кислоты. Однако в случае ишемии кардиомиоциты способны к утилизации глюкозы, что позволяет расходовать меньшее количество кислорода и сохранять энергопродукцию при его недостатке. Кардиомиоциты в случае гипергликемии показывают большую способность к утилизации углеводных субстратов за счет II дыхательного комплекса электронно-транспортной цепи и окисления FAD^+-зависимых субстратов [24]. В нашем исследовании показано, что сохранение сократительной способности сердца в постишемическом периоде у крыс с МС сопряжено с усилением окисления сукцината, что может свидетельствовать об активации II дыхательного комплекса электронно-транспортной цепи.

Следует отметить, что подобный механизм может быть реализован только в случае полной или частичной сохранности чувствительности кардиомиоцитов к инсулину. В условиях выраженной инсулинорезистентности, диабета II типа способность «переключения» митохондрий миокарда на утилизацию углеводных субстратов и соответствующая ей состоятельность сократимости миокарда могут быть нарушены [25].

Заключение

Диета-индуцированный МС не приводит к нарушению митохондриального дыхания и усугублению нарушений сократительной функции миокарда крыс. Сохранность сократительной функции может быть связана с более интенсивным окислением субстратов II комплексом дыхательной цепи митохондрий. Полученные данные позволяют предположить, что начальные метаболические изменения доноров не являются значимым препятствием для

трансплантации миокарда. Вместе с тем следует отметить необходимость дальнейшего исследования влияния тяжелых нарушений углеводного обмена донора на сохранность сократительной функции трансплантируемого миокарда.

Конфликт интересов

Н.В. Нарыжная заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Мухомедзянов заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Деркачев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.К. Курбатов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М. Килин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А. Кан заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Граб заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.Н. Маслов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования № 122020300042-4.

Благодарность

Работа выполнена на оборудовании Центра коллективного пользования «Медицинская геномика».

Информация об авторах

Нарыжная Наталья Владимировна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2264-1928

Мухомедзянов Александр Валерьевич, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1808-556X

Деркачев Иван Андреевич, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1998-0873

Курбатов Борис Константинович, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9603-822X

Килин Михаил, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4300-5763

Кан Артур, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6418-1643

Граб Александр Евгеньевич, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала

Author Information Form

Naryzhnaya Natalya V., MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2264-1928

Mukhomedzyanov Aleksandr V., MD, PhD, Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1808-556X

Derkachev Ivan A., Junior Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1998-0873

Kurbatov Boris K., MD, PhD, Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9603-822X

Kilin Mikhail, Junior Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4300-5763

Kan Artur, Junior Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6418-1643

Grab Alexander E., Junior Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-7528-3476

Маслов Леонид Николаевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6020-1598

National Research Medical Center" of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-7528-3476

Maslov Leonid N., MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center" of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000- 0002-6020-1598

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

МЛН – 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

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

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

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

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

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

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

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

MLN – 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. Cruz C.B.B.V., Hajjar L.A., Bacal F., Lofrano-Alves M.S., Lima M.S.M., Abduch M.C., Vieira M.L.C., Chiang H.P., Salviano J.B.C., da Silva Costa I.B.S., et al. Usefulness of speckle tracking echocardiography and biomarkers for detecting acute cellular rejection after heart transplantation. Cardiovascular Ultrasound 2021; 19(1): 6. doi:10.1186/s12947-020-00235-w.

2. Martin S.S., Aday A.W., Allen N.B., Almarzooq Z.I., Anderson C.A.M., Arora P., Avery C.L., Baker-Smith C.M., Bansal N., Beaton A.Z., et al. 2025 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. Circulation 2025; 151(8): e41–660. doi:10.1161/CIR.0000000000001303.

3. Takeno M., Yasuda S., Otsuka Y., Morii I., Kawamura A., Yano K., Miyazaki S. Impact of Metabolic Syndrome on the Long-Term Survival of Patients With Acute Myocardial Infarction Potential Association With C-Reactive Protein. Circulation Journal 2008; 72(3): 415–9. doi:10.1253/circj.72.415.

4. Ege M.R., Guray U., Bøhmer E., Seljeflot I., Arnesen H., Hoffmann P., Abdelnoor M., Halvorsen S. Comment on: The association between metabolic syndrome and infarct size in patients with acute myocardial infarction. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 2010; 70(8): 592–592. doi:10.3109/00365513.2010.481819.

5. Thim T., Bentzon J.F., Kristiansen S.B., Simonsen U., Andersen H.L., Wassermann K., Falk E. Size of myocardial infarction induced by ischaemia/reperfusion is unaltered in rats with metabolic syndrome. Clinical Science 2006; 110(6): 665–71. doi:10.1042/CS20050326.

6. Donner D., Headrick J.P., Peart J.N., Du Toit E.F. Obesity improves myocardial ischaemic tolerance and RISK signalling in insulin-insensitive rats. Disease Models & Mechanisms 2013; 6: 457–66. doi:10.1242/dmm.010959.

7. Нарыжная Н.В., Бирулина Ю.Г., Курбатов Б.К., Сиротина М.А., Маслов Л.Н. Возрастные особенности формирования инсулинорезистентности организма и чувствительности к инсулину адипоцитов у крыс при индуцированном

метаболическом синдроме. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины 2021;36(3):119-126. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-3-119-126.

8. Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Prasad N.R., Singh N., Fu F., Azev V.N. The Infarct-Reducing Effect of the δ2 Opioid Receptor Agonist Deltorphin II: The Molecular Mechanism. Membranes 2023; 13(1): 63. doi:10.3390/membranes13010063.

9. Prokudina E.S., Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V., Gorbunov A.S., Zhang Y., Jaggi A.S., Tsibulnikov S.Y., Nesterov E.A., Lishmanov Y.B., Suleiman M.S.S., et al. Effect of Chronic Continuous Normobaric Hypoxia on Functional State of Cardiac Mitochondria and Tolerance of Isolated Rat Heart to Ischemia and Reperfusion: Role of μ and δ2 Opioid Receptors. Physiological Research 2019; 68(6): 909–20. doi:10.33549/physiolres.933945.

10. Clavijo L.C., Pinto T.L., Kuchulakanti P.K., Torguson R., Chu W.W., Satler L.F., Kent K.M., Suddath W.O., Pichard A.D., Waksman R. Metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction is associated with increased infarct size and in-hospital complications. Cardiovascular Revascularization Medicine 2006; 7(1): 7–11. doi:10.1016/j.carrev.2005.10.007.

11. Chen H.H., Wu C.J., Chen Y.C., Tsai C.S., Lin F.J., Yeh H.I. Metabolic syndrome is associated with severe coronary artery disease and poor cardiac outcome in end-stage renal disease patients with acute coronary syndrome. Coronary Artery Disease 2006; 17(7): 593–6. doi:10.1097/01.mca.0000224418.21563.6e.

12. Iglesias Bolaños P., Olivar Roldán J., Peñalver Talavera D., Díaz Guardiola P., Vega Piñero B., Monereo Megías S. Impacto de la obesidad central en la extensión del área de necrosis miocárdica. Endocrinología y Nutrición 2009; 56(1): 4–8. doi:10.1016/S1575-0922(09)70187-1.

13. Kranjčec D., Altabas V. Metabolic syndrome influencing infarct size and heart failure in patients with acute coronary syndrome - Does gender matter? Endocrine Journal 2012; 59(12): 1065–76. doi:10.1507/endocrj.EJ12-0131.

14. Islam M.S., Bari M.A., Paul G.K., Islam M.Z., Rahman M.Z., Hoshneara M., Karim M.A., Nabi M.N., Pandit H. Impact of metabolic syndrome in acute myocardial infarction at hospital. Mymensingh Medical Journal : MMJ 2013; 22(2): 261–6.

15. Traub J., Schürmann P., Schmitt D., Gassenmaier T., Fette G., Frantz S., Störk S., Beyersdorf N., Boivin-Jahns V., Jahns R., et al. Features of metabolic syndrome and inflammation independently affect left ventricular function early after first myocardial infarction. International Journal of Cardiology 2023; 370: 43–50. doi:10.1016/j.ijcard.2022.10.142.

16. Hajsadeghi S., Chitsazan M., Chitsazan M., Haghjoo M., Babaali N., Norouzzadeh Z., Mohsenian M. Metabolic syndrome is associated with higher wall motion score and larger infarct size after acute myocardial infarction. Research in Cardiovascular Medicine 2015; 4(1): 3. doi:10.5812/cardiovascmed.25018.

17. Zhao L.-H., Liu Y., Xiao J.-Y., Wang J.-X., Li X.-W., Cui Z., Gao J. Prognostic Value of Metabolic Syndrome in Patients With Non-ST Elevated Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Frontiers in Cardiovascular Medicine 2022; 9(June): 1–10. doi:10.3389/fcvm.2022.912999.

18. Ermolenko E., Simanenkova A., Voropaeva L., Lavrenova N., Kotyleva M., Minasian S., Chernikova A., Timkina N., Gladyshev N., Dmitriev A., et al. Metformin Influence on the Intestinal Microbiota and Organism of Rats with Metabolic Syndrome. International Journal of Molecular Sciences 2022; 23(12): 6837. doi:10.3390/ijms23126837.

19. Simanenkova A., Minasian S., Karonova T., Vlasov T., Timkina N., Shpilevaya O., Khalzova A., Shimshilashvili A., Timofeeva V., Samsonov D., et al. Comparative evaluation of metformin and liraglutide cardioprotective effect in rats with impaired glucose tolerance. Scientific Reports 2021; 11(1): 6700. doi:10.1038/s41598-021-86132-2.

20. Chandra L., Pandey S., Baral N., Majhi S., Acharya P., Karki P., Shrestha S., Das B. Prevalence of the metabolic syndrome in acute myocardial infarction and its impact on hospital outcomes. International Journal of Diabetes in Developing Countries 2009; 29(2): 52. doi:10.4103/0973-3930.53120.

21. Hohendanner F., Boegner M., Huettemeister J., Zhang K., Dreysse S., Knosalla C., Falk V., Schoenrath F., Just I.A., Stawowy P. Microvascular dysfunction in heart transplantation is associated with altered cardiomyocyte mitochondrial structure and unimpaired excitation-contraction coupling. PLOS ONE 2024; 19(5): e0303540. doi:10.1371/journal.pone.0303540.

22. Akande O., Chen Q., Toldo S., Lesnefsky E.J., Quader M. Ischemia and reperfusion injury to mitochondria and cardiac function in donation after circulatory death hearts - an experimental study. PLOS ONE 2020; 15(12): e0243504. doi:10.1371/journal.pone.0243504.

23. Schneeberger S., Amberger A., Mandl J., Hautz T., Renz O., Obrist P., Meusburger H., Brandacher G., Mark W., Strobl D., et al. Cold ischemia contributes to the development of chronic rejection and mitochondrial injury after cardiac transplantation. Transplant International 2010; 23(12): 1282–92. doi:10.1111/j.1432-2277.2010.01126.x.

24. Rukavina-Mikusic I.A., Rey M., Martinefski M., Tripodi V., Valdez L.B. Temporal evolution of cardiac mitochondrial dysfunction in a type 1 diabetes model. Mitochondrial complex I impairment, and H2O2 and NO productions as early subcellular events. Free Radical Biology and Medicine 2021; 162: 129–40. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.11.033.

25. Cao L., Liu C., Ou C., Ma Q., Xu H., Li X., Bao Y., Chen R., Yang Y., Wu M., et al. Impact of pretransplant T2DM on left ventricular deformation and myocardial perfusion in heart transplanted recipients: a 3.0 T cardiac magnetic resonance study. Cardiovascular Diabetology 2024; 23(1): 216. doi:10.1186/s12933-024-02323-x.

REFERENCES

1. Cruz C.B.B.V., Hajjar L.A., Bacal F., Lofrano-Alves M.S., Lima M.S.M., Abduch M.C., Vieira M.L.C., Chiang H.P., Salviano J.B.C., da Silva Costa I.B.S., et al. Usefulness of speckle tracking echocardiography and biomarkers for detecting acute cellular rejection after heart transplantation. Cardiovascular Ultrasound 2021; 19(1): 6. doi:10.1186/s12947-020-00235-w.

2. Martin S.S., Aday A.W., Allen N.B., Almarzooq Z.I., Anderson C.A.M., Arora P., Avery C.L., Baker-Smith C.M., Bansal N., Beaton A.Z., et al. 2025 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. Circulation 2025; 151(8): e41–660. doi:10.1161/CIR.0000000000001303.

3. Takeno M., Yasuda S., Otsuka Y., Morii I., Kawamura A., Yano K., Miyazaki S. Impact of Metabolic Syndrome on the Long-Term Survival of Patients With Acute Myocardial Infarction Potential Association With C-Reactive Protein. Circulation Journal 2008; 72(3): 415–9. doi:10.1253/circj.72.415.

4. Ege M.R., Guray U., Bøhmer E., Seljeflot I., Arnesen H., Hoffmann P., Abdelnoor M., Halvorsen S. Comment on: The association between metabolic syndrome and infarct size in patients with acute myocardial infarction. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 2010; 70(8): 592–592. doi:10.3109/00365513.2010.481819.

5. Thim T., Bentzon J.F., Kristiansen S.B., Simonsen U., Andersen H.L., Wassermann K., Falk E. Size of myocardial infarction induced by ischaemia/reperfusion is unaltered in rats

with metabolic syndrome. Clinical Science 2006; 110(6): 665–71. doi:10.1042/CS20050326.

6. Donner D., Headrick J.P., Peart J.N., Du Toit E.F. Obesity improves myocardial ischaemic tolerance and RISK signalling in insulin-insensitive rats. Disease Models & Mechanisms 2013; 6: 457–66. doi:10.1242/dmm.010959.

7. Naryzhnaya N.V., Birulina Yu.G., Kurbatov B.K., Sirotina M.A., Maslov L.N. Age-related features of developing insulin resistance and adipocyte sensitivity to insulin in rats with induced metabolic syndrome. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2021;36(3):119-126. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-3-119-126. (In Russian)

8. Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Prasad N.R., Singh N., Fu F., Azev V.N. The Infarct-Reducing Effect of the δ2 Opioid Receptor Agonist Deltorphin II: The Molecular Mechanism. Membranes 2023; 13(1): 63. doi:10.3390/membranes13010063.

9. Prokudina E.S., Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V., Gorbunov A.S., Zhang Y., Jaggi A.S., Tsibulnikov S.Y., Nesterov E.A., Lishmanov Y.B., Suleiman M.S.S., et al. Effect of Chronic Continuous Normobaric Hypoxia on Functional State of Cardiac Mitochondria and Tolerance of Isolated Rat Heart to Ischemia and Reperfusion: Role of μ and δ2 Opioid Receptors. Physiological Research 2019; 68(6): 909–20. doi:10.33549/physiolres.933945.

10. Clavijo L.C., Pinto T.L., Kuchulakanti P.K., Torguson R., Chu W.W., Satler L.F., Kent K.M., Suddath W.O., Pichard A.D., Waksman R. Metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction is associated with increased infarct size and in-hospital complications. Cardiovascular Revascularization Medicine 2006; 7(1): 7–11. doi:10.1016/j.carrev.2005.10.007.

11. Chen H.H., Wu C.J., Chen Y.C., Tsai C.S., Lin F.J., Yeh H.I. Metabolic syndrome is associated with severe coronary artery disease and poor cardiac outcome in end-stage renal disease patients with acute coronary syndrome. Coronary Artery Disease 2006; 17(7): 593–6. doi:10.1097/01.mca.0000224418.21563.6e.

12. Iglesias Bolaños P., Olivar Roldán J., Peñalver Talavera D., Díaz Guardiola P., Vega Piñero B., Monereo Megías S. Impacto de la obesidad central en la extensión del área de necrosis miocárdica. Endocrinología y Nutrición 2009; 56(1): 4–8. doi:10.1016/S1575-0922(09)70187-1.

13. Kranjčec D., Altabas V. Metabolic syndrome influencing infarct size and heart failure in patients with acute coronary syndrome - Does gender matter? Endocrine Journal 2012; 59(12): 1065–76. doi:10.1507/endocrj.EJ12-0131.

14. Islam M.S., Bari M.A., Paul G.K., Islam M.Z., Rahman M.Z., Hoshneara M., Karim M.A., Nabi M.N., Pandit H. Impact of metabolic syndrome in acute myocardial infarction at hospital. Mymensingh Medical Journal : MMJ 2013; 22(2): 261–6.

15. Traub J., Schürmann P., Schmitt D., Gassenmaier T., Fette G., Frantz S., Störk S., Beyersdorf N., Boivin-Jahns V., Jahns R., et al. Features of metabolic syndrome and inflammation independently affect left ventricular function early after first myocardial infarction. International Journal of Cardiology 2023; 370: 43–50. doi:10.1016/j.ijcard.2022.10.142.

16. Hajsadeghi S., Chitsazan M., Chitsazan M., Haghjoo M., Babaali N., Norouzzadeh Z., Mohsenian M. Metabolic syndrome is associated with higher wall motion score and larger infarct size after acute myocardial infarction. Research in Cardiovascular Medicine 2015; 4(1): 3. doi:10.5812/cardiovascmed.25018.

17. Zhao L.-H., Liu Y., Xiao J.-Y., Wang J.-X., Li X.-W., Cui Z., Gao J. Prognostic Value of Metabolic Syndrome in Patients With Non-ST Elevated Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Frontiers in Cardiovascular Medicine 2022; 9(June): 1–10. doi:10.3389/fcvm.2022.912999.

18. Ermolenko E., Simanenkova A., Voropaeva L., Lavrenova N., Kotyleva M., Minasian S., Chernikova A., Timkina N., Gladyshev N., Dmitriev A., et al. Metformin Influence on the Intestinal Microbiota and Organism of Rats with Metabolic Syndrome. International Journal of Molecular Sciences 2022; 23(12): 6837. doi:10.3390/ijms23126837.

19. Simanenkova A., Minasian S., Karonova T., Vlasov T., Timkina N., Shpilevaya O., Khalzova A., Shimshilashvili A., Timofeeva V., Samsonov D., et al. Comparative evaluation of metformin and liraglutide cardioprotective effect in rats with impaired glucose tolerance. Scientific Reports 2021; 11(1): 6700. doi:10.1038/s41598-021-86132-2.

20. Chandra L., Pandey S., Baral N., Majhi S., Acharya P., Karki P., Shrestha S., Das B. Prevalence of the metabolic syndrome in acute myocardial infarction and its impact on hospital outcomes. International Journal of Diabetes in Developing Countries 2009; 29(2): 52. doi:10.4103/0973-3930.53120.

21. Hohendanner F., Boegner M., Huettemeister J., Zhang K., Dreysse S., Knosalla C., Falk V., Schoenrath F., Just I.A., Stawowy P. Microvascular dysfunction in heart transplantation is associated with altered cardiomyocyte mitochondrial structure and unimpaired excitation-contraction coupling. PLOS ONE 2024; 19(5): e0303540. doi:10.1371/journal.pone.0303540.

22. Akande O., Chen Q., Toldo S., Lesnefsky E.J., Quader M. Ischemia and reperfusion injury to mitochondria and cardiac function in donation after circulatory death hearts - an experimental study. PLOS ONE 2020; 15(12): e0243504. doi:10.1371/journal.pone.0243504.

23. Schneeberger S., Amberger A., Mandl J., Hautz T., Renz O., Obrist P., Meusburger H., Brandacher G., Mark W., Strobl D., et al. Cold ischemia contributes to the development of chronic rejection and mitochondrial injury after cardiac transplantation. Transplant International 2010; 23(12): 1282–92. doi:10.1111/j.1432-2277.2010.01126.x.

24. Rukavina-Mikusic I.A., Rey M., Martinefski M., Tripodi V., Valdez L.B. Temporal evolution of cardiac mitochondrial dysfunction in a type 1 diabetes model. Mitochondrial complex I impairment, and H2O2 and NO productions as early subcellular events. Free Radical Biology and Medicine 2021; 162: 129–40. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.11.033.

25. Cao L., Liu C., Ou C., Ma Q., Xu H., Li X., Bao Y., Chen R., Yang Y., Wu M., et al. Impact of pretransplant T2DM on left ventricular deformation and myocardial perfusion in heart transplanted recipients: a 3.0 T cardiac magnetic resonance study. Cardiovascular Diabetology 2024; 23(1): 216. doi:10.1186/s12933-024-02323-x.

Для цитирования: *Нарыжная Н.В., Мухомедзянов А.В., Деркачев И.А., Курбатов Б.К., Килин М., Кан А., Граб А.Е., Маслов Л.Н. Диета-индуцированный метаболический синдром не оказывает влияния на постишемическую сократительную способность миокарда крысы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 152-162. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-152-162*

To cite: *Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V., Derkachev I.A., Kurbatov B.K., Kilin M., Kan A., Grab A.E., Maslov L.N. Diet-induced metabolic syndrome does not affect postischemic contractility of the rat myocardium. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 152-162. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-152-162*

УДК 616-092.6
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-163-179
ONLINE

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНОЙ ЗАПЛАТЫ «КЕМПЕРИПЛАС-НЕО» ЧЕРЕЗ 15 ЛЕТ ПОСЛЕ ТРАНСАННУЛЯРНОЙ ПЛАСТИКИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ВРОЖДЕННОМ ПОРОКЕ СЕРДЦА

Р.А. Мухамадияров[1], И.В. Мильто[2], В.А. Кошелев[1], А.А. Ляпин[1], А.Н. Стасев[1], А.Г. Кутихин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация, 634050

Основные положения

• Ксеноперикардиальная заплата «КемПериплас-Нео» в составе выводного отдела правого желудочка и легочной артерии подвергается ферментативной деградации в процессе функционирования.

• В процессе ремоделирования исходно упорядоченные коллагеновые волокна заплаты подвергаются фрагментации, в результате чего формируются слои фрагментированных, рыхлых и плотных коллагеновых волокон; ослабление физико-механических свойств материала заплаты частично компенсируется формированием неоинтимы.

• На ремоделирование заплаты влияют естественное старение ксеноперикарда, гемодинамические нагрузки, воздействие циркулирующих коллагеназ, высокая литическая активность инфильтрирующих заплату макрофагов и недостаточность регенеративной активности фибробластов.

Цель	Ультраструктурная характеристика ремоделирования ксеноперикардиальной заплаты через 15 лет после трансаннулярной пластики правого желудочка при атрезии легочной артерии (ЛА).
Материалы и методы	Исследована ксеноперикардиальная заплата «КемПериплас-Нео», установленная в выводном отделе правого желудочка (ВОПЖ) и стволе ЛА в процессе трансаннулярной пластики атрезии ЛА и иссеченная через 15 лет после операции в ходе репротезирования ВОПЖ и клапана ЛА из-за его функциональной недостаточности. Содержащие заплату фрагменты биологических тканей фиксировали в формалине на фосфатном буфере, контрастировали тяжелыми металлами, обезвоживали в этаноле и ацетоне и пропитывали эпоксидной смолой. После полимеризации смолы эпоксидные блоки с заключенными в них образцами шлифовали и полировали до нужной глубины. Для повышения электронного контраста поверхность эпоксидных блоков обрабатывали цитратом свинца. После напыления углеродом биологические ткани визуализировали посредством сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах.
Результаты	При электронно-микроскопическом исследовании отмечали формирование слоя неоинтимы на внутренней поверхности заплаты (обращенной в сторону просвета сосуда) и слоя адвентиции на внешней (противоположной) поверхности данной заплаты. Эндотелиальные клетки на поверхности заплаты были интактными и ориентированными вдоль направления потока крови. В толще ремоделированной заплаты выделяли слой фрагментированного коллагена, рыхлый коллагеновый слой и плотный коллагеновый слой. Ремоделированная заплата характеризовалась выраженной гетерогенностью структуры коллагеновых волокон (сохранных или в различной степени подвергшихся протеолитической деградации), присутствием макрофагов (с выраженной литической активностью) и фибробластов. Адвентиция преимущественно состояла из рыхлой соединительной ткани и содержала большое количество канонических макрофагов. На границе адвентиции и заплаты визуализировались многочисленные сосуды микроциркуляторного русла. Исходная заплата (до имплантации в организм пациента) имела упорядоченное строение коллагеновых волокон без признаков ферментативной деградации, что подтверждает интенсивность выявленных процессов ремоделирования в процессе 15-летнего функционирования в составе ВОПЖ.

Для корреспонденции: *Антон Геннадьевич Кутихин, antonkutikhin@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Anton G. Kutikhin, antonkutikhin@gmail.com; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Заключение	Различия в структуре функционирующей заплаты и исходного ксеноперикарда свидетельствуют о выраженном ремоделировании, являющемся следствием различных процессов: старения материала заплаты, воздействия пульсирующего потока и ферментативной активности коллагеназ, циркулирующих в крови или выделяемых in situ макрофагами и фибробластами, мигрирующими через поверхность заплаты или новообразованные кровеносные сосуды.

Ключевые слова	Выводной отдел правого желудочка • Легочная артерия • Трансаннулярная пластика • Заплата • Неоинтима • Ксеноперикард • Ремоделирование

Поступила в редакцию: *26.03.2025;* ***поступила после доработки:*** *10.04.2025;* ***принята к печати:*** *27.04.2025*

ULTRASTRUCTURAL ANALYSIS OF KEMPERIPLAS-NEO XENOPERICARDIAL PATCH AFTER TRANSANNULAR PATCH REPAIR OF RIGHT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT IN PATIENT WITH PULMONARY ATRESIA: 15 YEARS OF FOLLOW-UP

R.A. Mukhamaditarov[1], I.V. Milto[2], V.A. Koshelev[1], A.A. Lyapin[1], A.N. Stasev[1], A.G. Kutikhin[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Siberian State Medical University, 2, Moskovskiy Tract, Tomsk, Russian Federation, 634050

Highlights

• KemPeriplas-Neo xenopericardial patch, which is used for transannular patch repair at congenital heart disease, undergoes enzymatic degradation 15 years after the implantation.

• Extracellular matrix delaminates into three layers which respectively consist of fragmented, loose, and dense collagen fibers; however, pericardial patch durability is partially reinforced by neointimal hyperplasia.

• Disintegration of the collagen fibers are enhanced by natural aging of the xenopericardium, high hemodynamic load, precipitation of circulating collagenases, macrophage infiltration, and weak regeneration.

Aim	To perform an ultrastructural analysis for assessing the remodeling of xenopericardial patch 15 years after transannular repair of right ventricular outflow tract.
Methods	KemPeriplas-Neo pericardial patch was explanted 15 years postoperation due to the structural deterioration. The patch was fixed in phosphate-buffered formalin, stained with heavy metals, dehydrated using ethanol and acetone, and impregnated into epoxy resin followed by its polymerization, grinding, polishing, lead citrate counterstaining, and sputter coating. Ultrastructural analysis was performed by backscattered scanning electron microscopy.
Results	The explanted patch exhibited extensive remodeling, including the development of a neointima and a tunica adventitia at the luminal and outer surfaces of the patch, respectively. Endothelial cells covering the neointima were elongated along the blood flow. The patch displayed a heterogeneous collagen matrix comprising fragmented, loose, and dense collagen layers. Heterogeneity of collagen fibers and significant macrophage infiltration suggested high proteolytic activity overwhelming the regenerative capacity of fibroblasts, thus indicating ongoing matrix remodeling. The adventitia consisted of loose connective tissue with numerous canonical macrophages and multiple microvessels, indicating active neovascularization. Non-implanted xenopericardial samples demonstrated a uniform collagen fiber architecture without any evidence of enzymatic degradation.
Conclusion	Here we provided ultrastructural evidence of long-term biological integration and remodeling of xenopericardial patches after the transannular repair of right ventricular outflow tract. Collagen fragmentation and macrophage infiltration highlighted the complex interplay of enzymatic degradation, hemodynamic stress, immune response, and precipitation of circulating proteases. These findings have critical implications for the design and longevity of next-generation bioprosthetic materials for cardiac surgery.

Keywords	Right ventricular outflow tract • Pulmonary artery • Transannular repair • Patch • Neointima • Xenopericardium • Remodeling

Received: *26.03.2025;* ***received in revised form:*** *10.04.2025;* ***accepted:*** *27.04.2025*

Список сокращений

ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка
ЛА – легочная артерия
ЭК – эндотелиальные клетки

Введение

Реконструктивные операции на выводном отделе правого желудочка (ВОПЖ) часто применяются в детской кардиохирургии для эффективной коррекции врожденных пороков сердца [1–3]. В силу большей вариабельности анатомических параметров сердца в детском возрасте и целого ряда неблагоприятных функциональных последствий его пороков возрастает важность персонифицированных решений относительно нюансов проведения операции, в частности наложения заплаты при трансаннулярных вмешательствах [4–6]. В силу хорошего сочетания структурно-функциональных характеристик и относительно низкой стоимости одним из наиболее часто используемых материалов для изготовления таких заплат является ауто- или ксеноперикард [7, 8]. Примером такого отечественного медицинского изделия можно назвать ксеноперикардиальные заплаты «КемПериплас-Нео» (АО «НеоКор», Кемерово, Россия), изготовленные из химически фиксированного перикарда крупного рогатого скота и используемые для коррекции пороков сердца на протяжении более чем 20 лет [9–11]. Фиксированный диглицидиловым эфиром этиленгликоля бычий ксеноперикард обладает хорошими прочностными и эластическими характеристиками, а также высокой биосовместимостью, не вызывая иммунного ответа и токсических эффектов. Вместе с тем в силу своей исходной бесклеточности такие заплаты не имеют потенциала роста по мере возраста, что усложняет их долгосрочную интеграцию в составе постоянно растущего сердца ребенка [9–11].

Для объективного изучения отдаленных последствий имплантации существенный интерес представляют исследования состояния заплат, длительное время функционировавших в составе ВОПЖ и легочной артерии (ЛА) и иссеченных по причине развития дисфункции. В частности, высокую информативность имеют ультраструктурные исследования, позволяющие собрать широкий спектр данных для интегральной оценки ремоделирования ксеноперикардиальной заплаты. Посредством электронной микроскопии можно оценить состояние коллагеновых волокон, наличие и толщину неоинтимы, дать характеристику воспаления и установить клеточный состав заплаты [12–14]. Установление морфологических характеристик ремоделированной заплаты может помочь определить перспективные модификации ксеноперикардиальных лоскутов для повышения эффективности их долгосрочного функционирования после хирургических вмешательств.

В представленном ультраструктурном исследовании использован оригинальный метод, подразумевающий контрастирование цельных эксплантов биологических тканей тяжелыми металлами, их заключение в эпоксидную смолу с последующей шлифовкой и полировкой, а также визуализацию посредством сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах. Помимо высокого разрешения, высокой точности фенотипирования клеточных популяций и возможности ультраструктурного изучения внеклеточного матрикса важным преимуществом этого метода является возможность использования образцов большой площади (к примеру, в данной работе была изучена вся площадь шлифа эксплантированной заплаты). В представленную работу вошли данные ультраструктурного исследования ремоделирования ксеноперикардиальной заплаты «КемПериплас-Нео» через 15 лет после выполнения трансаннулярной пластики правого желудочка и ствола легочной артерии при атрезии ЛА. Заплата была удалена во время репротезирования ВОПЖ и клапана ЛА, обусловленного развитием дисфункции сердца. **Цель исследования** – ультраструктурный анализ структурных характеристик эксплантированной заплаты и определение процессов, обусловливающих нарушение ее функционирования.

Материалы и методы

В качестве материала использовали образец, полученный от пациента во время реконструктивной операции (репротезирования ВОПЖ и клапана ЛА) через 15 лет после трансаннулярной пластики правого желудочка и ствола ЛА при атрезии ЛА (тип А). Причиной реоперации стало появление клинически значимых признаков дисфункции правого желудочка и медицинских показаний для протезирования клапана ЛА. Вмешательство проводили в условиях эндотрахеального наркоза. На параллельном искусственном кровообращении были выполнены иссечение ремоделированной ксеноперикардиальной заплаты «КемПериплас-Нео» (АО «НеоКор», Кемерово, Россия) из ствола ЛА и протезирование ВОПЖ клапаном Contegra (Medtronic, США) 18-го размера с кондуитом.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации (2013). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт

комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». До включения в исследование от официальных представителей пациента было получено письменное информированное согласие на использование эксплантированных заплат в научно-исследовательских целях. В качестве контроля использовали фрагмент аналогичной заплаты, не имплантированный в организм реципиента.

Для ультраструктурного исследования использовали ранее разработанный нашей группой оригинальный вариант метода EM-BSEM (окрашивание цельных сегментов тканей тяжелыми металлами с их последующим заключением в эпоксидную смолу, шлифовкой и полировкой эпоксидных блоков и визуализацией при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах), который позволяет получать изображения высокого разрешения по всей площади поверхности изучаемых биологических тканей [15]. Извлеченные образцы промывали в охлажденном физиологическом растворе хлорида натрия и помещали в 10% водный раствор формалина (B06-003, «БиоВитрум», Россия) на фосфатном буфере (pH 7,4) на 24 ч с однократной сменой формалина через первые 12 ч. На следующем этапе образцы постфиксировали в 1% тетраоксиде осмия (19110, Electron Microscopy Sciences, США), приготовленном на 0,1M фосфатном буфере, в течение 12 ч. Для дополнительного увеличения контраста коллагеновых волокон образцы контрастировали в 0,8% водном растворе фосфорновольфрамовой кислоты в течение 24 ч. Далее выполняли обезвоживание в этаноле возрастающей концентрации (50, 60, 70, 80 и 95%). После этого образцы докрашивали 2% спиртовым раствором уранилацетата (22400-2, Electron Microscopy Sciences, США) в течение 5 ч и обезвоживали в изопропаноле (06-002, «БиоВитрум», Россия) в течение 5 ч и в ацетоне (150495, АО «ЛенРеактив») в течение 1 ч. Затем образцы пропитывали смесью эпоксидной смолы Araldite 502 (13900, Electron Microscopy Sciences, США) и ацетона в соотношении 1:1 в течение 6 ч, чистой эпоксидной смолой в течение 24 ч и далее полимеризовали в свежей эпоксидной смоле в емкостях FixiForm (40300085, Struers, Дания) при 60 °C в течение 24 ч.

Получившиеся эпоксидные блоки шлифовали до поверхности образца и полировали на установке TegraPol-11 (Struers, Дания) с последовательным использованием шлифовальных дисков с диаметром зерна 9, 6 и 3 мкм. После полировки образцы контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу (17810, Electron Microscopy Sciences, США) в течение 15 мин путем нанесения раствора на отполированную поверхность блока. После отмывки в бидистиллированной воде на эпоксидные блоки наносили углеродное напыление толщиной 10–15 нм с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica Microsystems, Германия). Визуализацию структуры образцов выполняли при помощи сканирующей электронной микроскопии в режиме вторичных (обратно-рассеянных) электронов (BSECOMP) на электронном микроскопе Hitachi S-3400N (Hitachi, Япония) при ускоряющем напряжении 10 или 15 кВ.

Результаты

На рис. 1 представлен фрагмент ремоделированной ксеноперикардиальной заплаты, интегрированной в структуру ВОПЖ в течение 15 лет. Граница между заплатой и тканями пациента была отчетливо выражена (рис. 1, *A*). Кроме того, сама заплата надежно определялась в составе тканей реципиента посредством идентификации прокола от шовной нити (см. рис. 1, *A, B*). В составе заплаты были хорошо различимы пучки коллагеновых волокон (см. рис. 1, *A, B*). Состояние внеклеточного матрикса заплаты, в частности коллагена, вызывало особый интерес, поскольку он в значительной степени представлял собой ксеноперикард, подвергшийся структурным изменениям в процессе функционирования на протяжении 15 лет. На увеличении × 50 визуализировали сглаженную скругленную поверхность границы заплаты (см. рис. 1, *A*), однако на больших увеличениях (× 100 и × 250) наблюдали, что отдельные пучки коллагеновых волокон заплаты интегрируются с тканями организма реципиента (см. рис. 1, *B, C*). Между пучками коллагеновых волокон обильно располагались различные сосуды микроциркуляторного русла (артериолы, венулы и капилляры; см. рис. 1, *B, C*), окруженные плотной соединительной тканью (см. рис. 1, *D*). Вокруг венул зачастую наблюдали макрофагальную инфильтрацию (см. рис. 1, *E*), на границе с капиллярами иногда наблюдали гигантские многоядерные клетки (см. рис. 1, *F*).

Заплата с обеих сторон была покрыта тканями реципиента (рис. 2, *A–E*). В составе препарата выделяли собственно заплату, покрывающую ее со стороны просвета сосуда неоинтиму (см. рис. 2, *A, B*), а также покрывающую ее снаружи адвентицию. В структуре заплаты на основании особенностей организации пучков коллагеновых волокон, плотности их расположения и наличия или отсутствия клеток выделяли три слоя. В первом слое, непосредственно прилегающем к неоинтиме, отмечали слой фрагментированных коллагеновых волокон (см. рис. 2, *A, B*). Коллагеновые волокна в этом слое были представлены короткими фрагментами различной толщины и пространственной ориентации (см. рис. 2, *A–C*). Нативные пучки коллагеновых волокон встречались редко и были разрыхлены (см. рис. 2, *B, C*). Далее отмечали наличие рыхлого коллагенового слоя, представленного сохранившими ориентацию пучками коллагеновых волокон со светлыми промежутками между ними

(см. рис. 2, *C*). Промежутки между пучками имели различную электронную плотность: промежутки с низкой электронной плотностью (более светлые) располагались ближе к неоинтиме, промежутки с высокой электронной плотностью (более темные) – ближе к следующему слою (см. рис. 2, *C*). Следует отметить, что рыхлый коллагеновый слой не имел четких границ и иногда прерывался (рис. 2, *C*). Под рыхлым коллагеновым слоем располагался плотный коллагеновый слой неравномерной электронной плотности, представленный сохранными пучками коллагеновых волокон, разделенных внеклеточным матриксом высокой электронной плотности (см. рис. 2, *C, D*). Пучки коллагеновых волокон в этом слое располагались неравномерно, местами плотно прилегая друг к другу (см. рис. 2, *D*). Главной особенностью этого слоя была его высокая электронная плотность, а также компактное расположение пучков коллагеновых волокон, которое затрудняло идентификацию границ между отдельными коллагеновыми пучками.

Далее проведен ультраструктурный анализ неоинтимы, покрывающей заплату (рис. 3). Эндотелий имел типичное строение и представлял собой сплошной слой уплощенных эндотелиальных клеток (ЭК) по всей поверхности неоинтимы (см. рис. 3, *A–C*). ЭК имели характерную вытянутую вдоль направления потока форму, дисковидные ядра и тонкий слой цитоплазмы с умеренной электронной плотностью (см. рис. 3, *A–C*). Адгезии форменных элементов крови к поверхности эндотелия не наблюдали. Непосредственно под эндотелием располагался тонкий слой, содержащий коллагеновые волокна, фибробласты и гладкие миоциты, расположенные параллельно поверхности эндотелия (см. рис. 3, *C*). Далее располагался слой с менее упорядоченным расположением клеток и коллагеновых волокон (см. рис. 3, *D–F*). Четкая граница между этими слоями неоинтимы отсутствовала. Плотность расположения пучков коллагеновых волокон в неоинтиме была неравномерной (см. рис. 3, *D–F*). Плотное расположение пучков коллагеновых волокон наблюдали редко (рис. 3, *D*), в основном расположение пучков коллагеновых волокон в неоинтиме было довольно рыхлым (рис. 3, *E, F*). Визуализировали как участки с мигрировавшими в толщу заплаты клетками (рис. 3, *E*), так и бесклеточные участки (рис. 3, *F*).

При прицельном исследовании слоя фрагментированных коллагеновых волокон в толще заплаты наблюдали разнообразие структуры коллагеновых фрагментов (рис. 4). На границе между неоинтимой и слоем фрагментированных коллагеновых волокон внутри заплаты отмечали наличие одного или

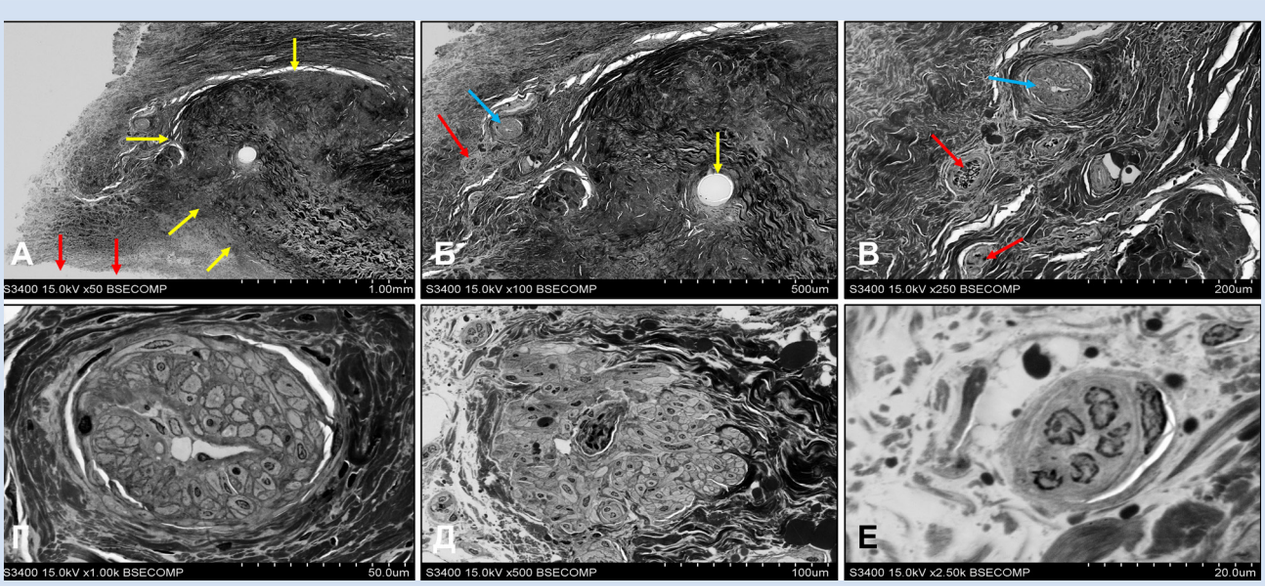


Рисунок 1. Фрагменты ремоделированной ксеноперикардиальной заплаты через 15 лет после трансаннулярной пластики ВОПЖ и ствола ЛА при ее атрезии. *A* – заплата в составе правого желудочка на границе с ЛА (границы заплаты обозначены желтыми стрелками, просвет сосуда обозначен красными стрелками), увеличение × 50; *B* – граница между заплатой и тканями сосуда, обзорный снимок (артериола обозначена красной стрелкой, венула – голубой стрелкой, шовная нить – желтой стрелкой), увеличение × 100; *C* – граница между заплатой и тканями сосуда (артериолы обозначены красными стрелками, венула обозначена голубой стрелкой), прицельный снимок, увеличение × 250; *D* – венула, окруженная плотной соединительной тканью в составе заплаты, увеличение × 1 000; *E* – венула, окруженная большим количеством макрофагов, увеличение × 500; *F* – гигантская многоядерная клетка на периферии капилляра, увеличение × 2 500

Figure 1. Fragments of xenopericardial patch 15 years after the transannular repair of right ventricular outflow tract and pulmonary trunk due to pulmonary atresia. *A* – interface of the xenopericardial patch and native pulmonary artery tissue. Yellow and red arrows indicate patch boundaries and vessel lumen, × 50 magnification; *B* – overview image illustrating the junction between the patch and native vessel tissues. Red, blue, and yellow arrows indicate arterioles, venules, and sutures, respectively, × 100 magnification; *C* – higher-magnification image demonstrating the boundary between xenopericardial patch and native pulmonary artery tissues. Red and blue arrows indicate arterioles and venules, respectively, × 250 magnification; *D* – venule within the patch surrounded by dense connective tissue, × 1 000 magnification; *E* – venule surrounded by multiple macrophages, × 500 magnification; *F* – multinucleated giant cell located near the capillary vessel, × 2 500 magnification

двух рядов коллагеновых волокон с высокой электронной плотностью, окруженных внеклеточным матриксом умеренной электронной плотности (см. рис. 4, *A*). Глубже находились разнонаправленные тонкие коллагеновые волокна (см. рис. 4, *A*), далее – слой, состоящий преимущественно из утолщенных коллагеновых фрагментов различной длины и пространственной ориентации (см. рис. 4, *A, B*). На всем протяжении границы между слоем фрагментированных коллагеновых волокон и рыхлым коллагеновым слоем отмечали электронноплотные и утолщенные пучки коллагеновых волокон (см. рис. 4, *C*), которые часто были разрыхлены и местами представлены отдельными волокнами (см. рис. 4, *D*).

На границе между слоем фрагментированных коллагеновых волокон и рыхлым коллагеновым слоем встречались участки с нарушенной структурой, что проявлялось появлением фрагментированных коллагеновых волокон, пересекающих всю толщу рыхлого коллагенового слоя (рис. 5, *A, B*). Рыхлый коллагеновый слой обладал выраженной структурной гетерогенностью (см. рис. 5, *C*). Характерным признаком этого слоя было наличие длинных извилистых пучков коллагеновых волокон. Толщина слоя была различной, иногда целостность рыхлого коллагенового слоя прерывалась (см. рис. 5, *C*). В его структуре обычно хорошо выделялись два подслоя: более рыхлый подслой с низкой электронной плотностью коллагеновых волокон и более плотный подслой с высокой электронной плотностью коллагеновых волокон (см. рис. 5, *D*). В участках высокой электронной плотности пучки коллагеновых волокон были темнее и содержали различные дефекты структуры (см. рис. 5, *E*). Между рыхлым и плотным коллагеновыми слоями визуализировали одиночные макрофаги или их скопления (см. рис. 5, *F*).

Ультраструктура коллагеновых волокон в составе пучков низкой и высокой электронной плотности также различалась (рис. 6, *A*). В пучках коллагеновых волокон низкой электронной плотности сохранялась структурная целостность (см. рис. 6, *B, C*), в то время как в пучках коллагеновых волокон высокой электронной плотности (см. рис. 6, *D*) были заметны изломы неправильной формы, потенциально ведущие к их фрагментации (см. рис. 6, *E, F*).

Плотный коллагеновый слой отличался высокой электронной плотностью и нечеткостью контуров пучков коллагеновых волокон (рис. 7, *A*). Данный слой обладал выраженной гетерогенностью, проявлявшейся различным строением в разных участках (см. рис. 7, *B*). Электронная плотность данного слоя постепенно снижалась в направлении адвентициальной оболочки, позволяя детально визуализировать ультраструктуру пучков коллагеновых волокон (см. рис. 7, *C*). Вблизи адвентициальной оболочки отмечали участки с большим количеством кровеносных капилляров (см. рис. 7, *D*). Пучки коллагеновых волокон возле адвентициальной оболочки характеризовались выраженным разрыхлением как в участках с наличием клеток (рис. 7, *E*), так и в бесклеточных участках (рис. 7, *F*).

В структуре плотного коллагенового слоя часто присутствовали макрофаги (рис. 8, *A*) или фибробласты (см. рис. 8, *B*). Участки с большим количеством макрофагов характеризовались деструкцией коллагеновых структур (появление разрывов пучков и коллагеновых волокон, неоднородная электронная плотность пучков, см.

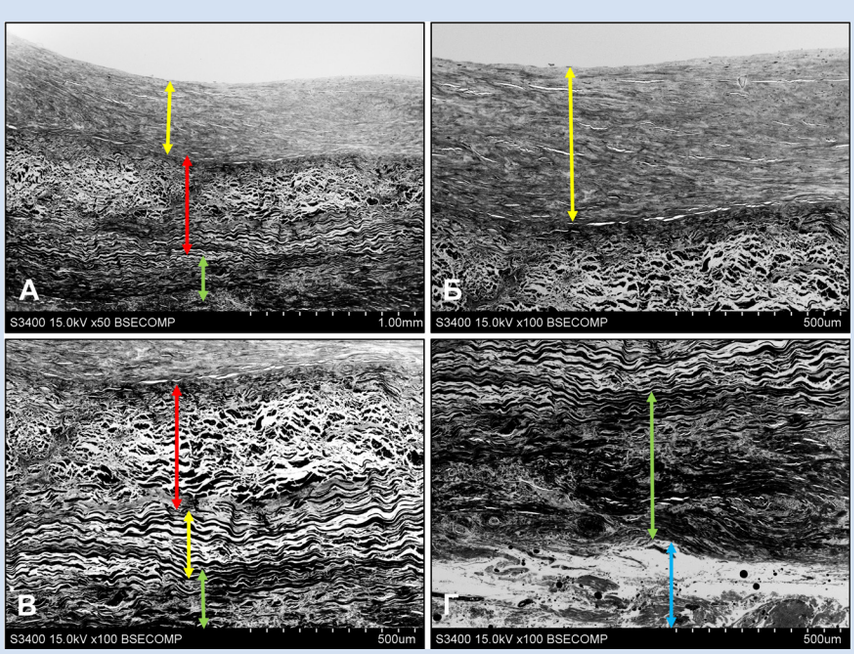


Рисунок 2. Строение ремоделированной ксеноперикардиальной заплаты. *A* – общий вид (неоинтима обозначена желтой стрелкой, слой фрагментированных коллагеновых волокон и рыхлый коллагеновый слой обозначены красной стрелкой, плотный коллагеновый слой обозначен зеленой стрелкой), увеличение × 50; *B* – неоинтима (обозначена желтой стрелкой), увеличение × 100; *C* – фрагмент заплаты (слой фрагментированных коллагеновых волокон обозначен красной стрелкой, рыхлый коллагеновый слой – желтой стрелкой, плотный коллагеновый слой – зеленой стрелкой), увеличение × 100; *D* – фрагмент заплаты (плотный коллагеновый слой обозначен зеленой стрелкой, адвентициальная оболочка обозначена голубой стрелкой), увеличение × 100

Figure 2. Structure of xenopericardial patch 15 years postimplantation. *A* – general overview of the patch illustrating distinct layers: neointima (yellow arrow), fragmented and loose collagen layers (red arrow), and dense collagen layer (green arrow), × 50 magnification; *B* – higher-magnification image of the neointima (yellow arrow) covering the patch surface, × 100 magnification; *C* – a close-up highlighting the fragmented collagen layer (red arrow), loose collagen layer (yellow arrow), and dense collagen layer (green arrow) within the patch, × 100 magnification; *D* – a cross-sectional view demonstrating the dense collagen layer (green arrow) adjacent to the tunica adventitia (blue arrow), × 100 magnification

рис. 8, *A*). Тем не менее в плотном коллагеновом слое встречались и участки с внеклеточным матриксом умеренной степени деградации (см. рис. 8, *B*) и сохранным внеклеточным матриксом равномерной электронной плотности (см. рис. 8, *C*). Деградировавший внеклеточный матрикс был разреженным и обладал низкой электронной плотностью (см. рис. 8, *D*) вследствие высокой литической активности клеток (см. рис. 8, *E*). Участки с большим количеством макрофагов формировали целые подслои с деградированным внеклеточным матриксом, что могло оказывать отрицательное влияние на гемодинамические характеристики заплаты и вести к ее деламинации (см. рис. 8, *E*). В целом макрофаги внутри ремоделированной заплаты часто имели высокую литическую активность (см. рис. 8, *A, E*), что соответствует картине, наблюдаемой при электронно-микроскопическом анализе биопротезов клапанов серд-

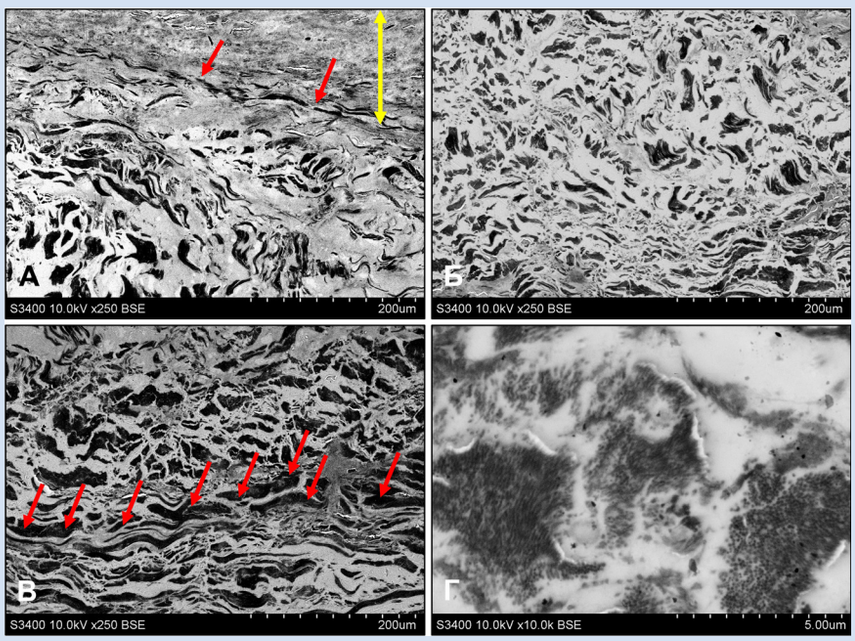


Рисунок 4. Строение слоя фрагментированных коллагеновых волокон в толще заплаты. *A* – слой фрагментированных коллагеновых волокон на границе с неоинтимой (граница обозначена красными стрелками, неоинтима – желтой стрелкой), увеличение × 250; *B* – рыхлые фрагментированные коллагеновые волокна неоинтимы, увеличение × 250; *C* – граница между слоем фрагментированных коллагеновых волокон и рыхлым коллагеновым слоем (обозначена красными стрелками), увеличение × 250; *D* – ультраструктурное строение пучков коллагеновых волокон между слоем фрагментированных коллагеновых волокон и рыхлым коллагеновым слоем, увеличение × 10 000

Figure 4. Fragmented collagen fibers within the xenopericardial patch. *A* – fragmented collagen fibers layer at the interface with the neointima (boundaries and neointima are indicated by red and yellow arrows, respectively, × 250 magnification; *B* – loose and fragmented collagen fibers within the neointima, × 250 magnification; *C* – boundary between the fragmented collagen layer and the loose collagen layer (indicated by red arrows), × 250 magnification; *D* – ultrastructural details of collagen fiber bundles at the boundary between the fragmented collagen layer and the loose collagen layer, × 10 000 magnification

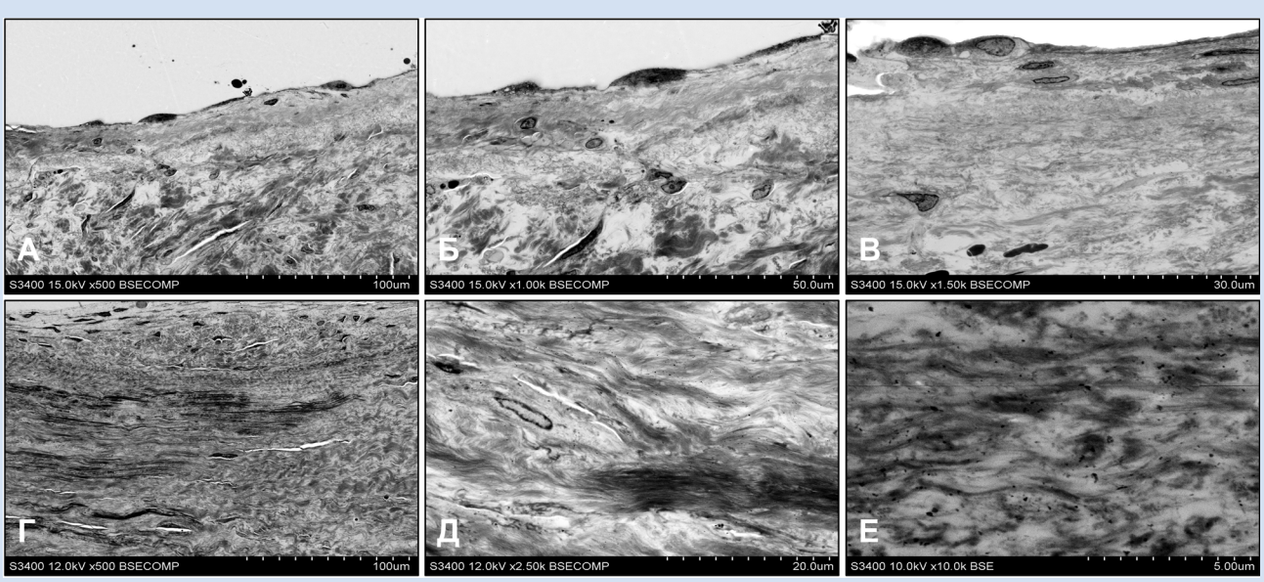


Рисунок 3. Ультраструктура неоинтимы, покрывающей заплату. *A* – общий вид неоинтимы, увеличение × 500; *B* – ЭК вытянутой формы на поверхности неоинтимы, увеличение × 1 000; *C* – фибробласты и гладкие миоциты в субэндотелиальном слое, увеличение × 1 500; *D* – плотные слои коллагеновых волокон в толще заплаты, увеличение × 500; *E* – рыхлое расположение коллагеновых волокон в толще заплаты, отмечены мигрировавшие в толщу заплаты клетки, увеличение × 2 500; *F* – рыхлое расположение коллагеновых волокон в толще заплаты, отмечены бесклеточные участки, увеличение × 10 000

Figure 3. Structure of the neointima covering the xenopericardial patch. *A* – overview of the neointima, × 500 magnification; *B* – elongated endothelial cells at the luminal surface, × 1 000 magnification; *C* – fibroblasts and smooth muscle cells in the subendothelial layer, × 1 500 magnification; *D* – dense collagen fibers within the patch, × 500 magnification; *E* – loose collagen fibers with cellular infiltration within the patch, × 2 500 magnification; F – loose collagen fibers without cellular infiltration within the patch structure, × 10 000 magnification

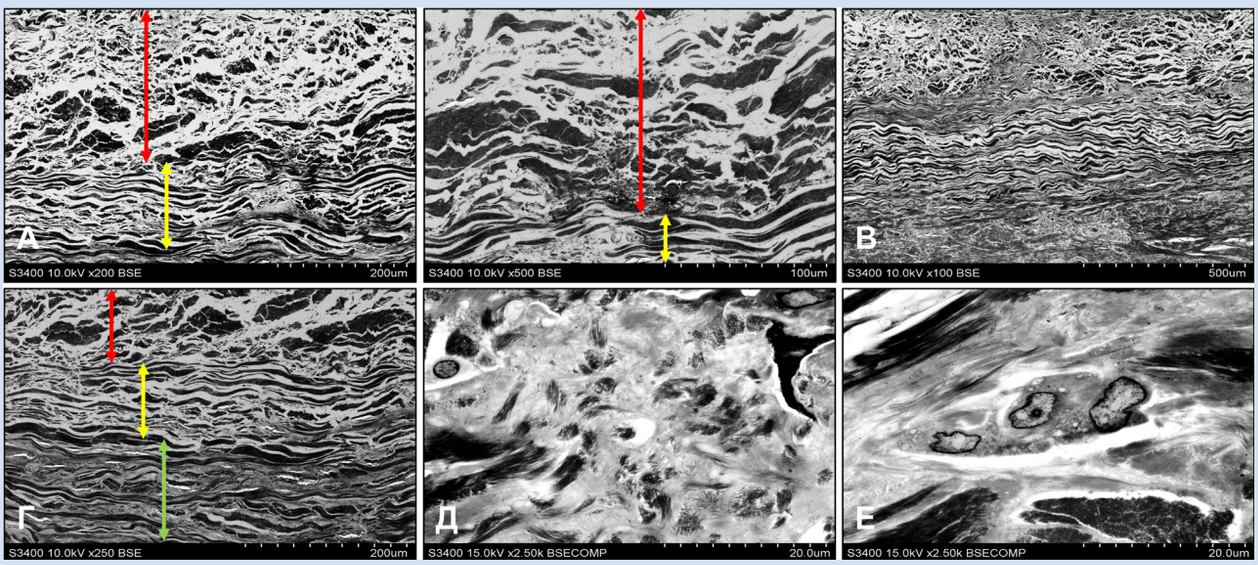


Рисунок 5. Особенности строения рыхлого коллагенового слоя в составе заплаты. *A* – переход слоя фрагментированных коллагеновых волокон (обозначен красной стрелкой) в рыхлый коллагеновый слой (обозначен желтой стрелкой), обзорный снимок, увеличение × 200; *B* – переход слоя фрагментированных коллагеновых волокон (обозначен красной стрелкой) в рыхлый коллагеновый слой (обозначен желтой стрелкой), прицельный снимок, увеличение × 500; *C* – выраженная структурная гетерогенность рыхлого коллагенового слоя, увеличение × 100; *D* – переход более рыхлого подслоя рыхлого коллагенового слоя (обозначен желтой стрелкой) в более плотный подслой рыхлого коллагенового слоя (обозначен зеленой стрелкой), слой фрагментированных коллагеновых волокон обозначен красной стрелкой, увеличение × 250; *E* – дефекты пучков коллагеновых волокон в составе плотного коллагенового слоя, увеличение × 2 500; *F* – скопление макрофагов на границе между рыхлым и плотным коллагеновыми слоями, увеличение × 2 500

Figure 5. Structure of loose collagen layer within the xenopericardial patch. *A* – overview illustrating the transition from the fragmented collagen layer (red arrow) to the loose collagen layer (yellow arrow), × 200 magnification; *B* – detailed view of the transition from the fragmented collagen layer (red arrow) to the loose collagen layer (yellow arrow), × 500 magnification; *C* – structural heterogeneity within the loose collagen layer, ×100 magnification; *D* – transition between the looser sublayer (yellow arrow) and denser sublayer (green arrow) within the loose collagen layer; fragmented collagen layer (red arrow), × 250 magnification; *E* – structural defects within collagen fiber bundles in the dense collagen layer, × 2 500 magnification; *F* – accumulation of macrophages at the boundary between the loose and dense collagen layers, × 2 500 magnification

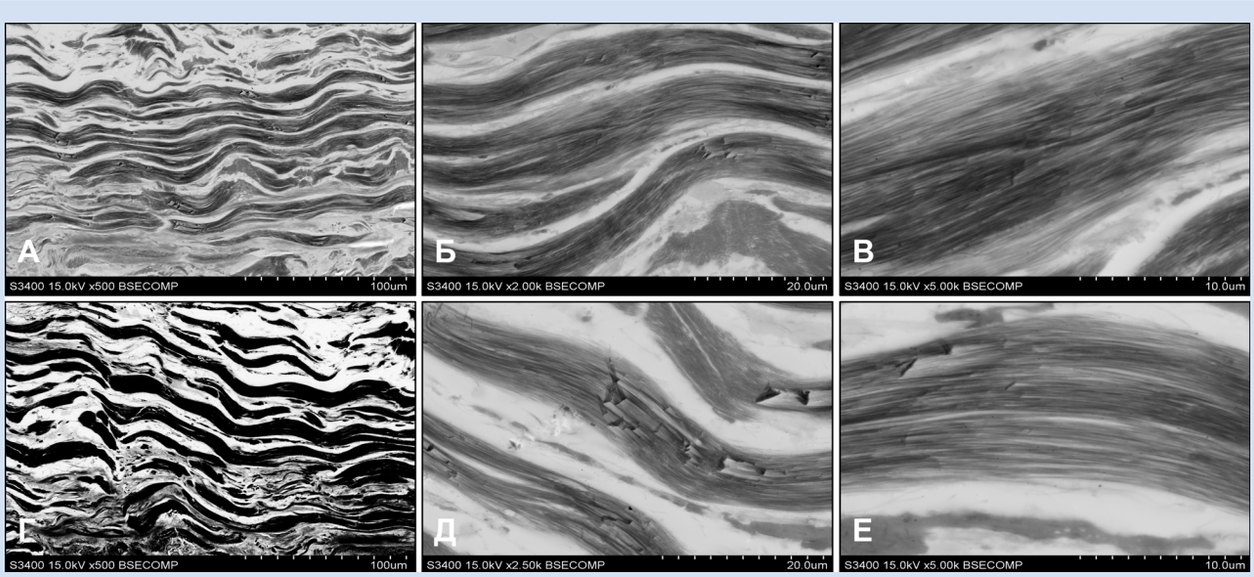


Рисунок 6. Структура пучков коллагеновых волокон в рыхлом коллагеновом слое заплаты. *A* – пучки с низкой электронной плотностью, обзорный снимок, увеличение × 500; *B* – пучки с низкой электронной плотностью и сохранной целостностью волокон, прицельный снимок, увеличение × 2 000; *C* – пучки с низкой электронной плотностью и сохранной целостностью волокон, прицельный снимок, увеличение × 5 000; *D* – пучки с высокой электронной плотностью, обзорный снимок, увеличение × 500; *E* – пучки с высокой электронной плотностью и изломами неправильной формы, прицельный снимок, увеличение × 2 000; *F* – пучки с высокой электронной плотностью и изломами неправильной формы, прицельный снимок, увеличение × 5 000

Figure 6. Ultrastructure of collagen bundles in the loose collagen layer within the xenopericardial patch. *A* – overview of collagen bundles exhibiting low electron density, × 500 magnification; *B* – detailed view of collagen bundles with low electron density and retained fiber integrity, × 2 000 magnification; *C* – high-magnification image of collagen bundles with low electron density and retained fiber integrity, × 5 000 magnification; *D* – overview of collagen bundles exhibiting high electron density, × 500 magnification; *E* – detailed view of collagen bundles with high electron density, irregular fractures and ruptures, × 2 000 magnification; *F* – high-magnification image of collagen bundles with high electron density, irregular fractures and ruptures, × 5 000 magnification

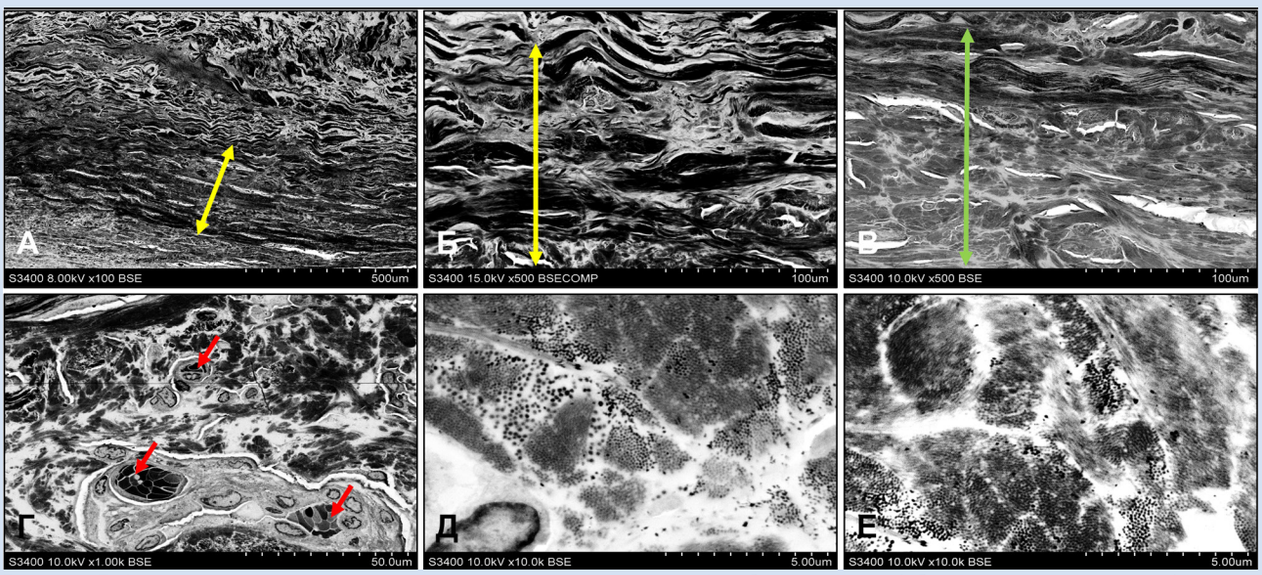


Рисунок 7. Строение плотного коллагенового слоя в составе заплаты. *A* – общий вид слоя (обозначен желтой стрелкой), увеличение × 100; *B* – гетерогенность пучков коллагеновых волокон, являющаяся причиной неравномерной электронной плотности в пределах плотного коллагенового слоя (обозначен желтой стрелкой), увеличение × 500; *C* – менее электронноплотный (более светлый) участок плотного коллагенового слоя вблизи адвентициальной оболочки легочной артерии (обозначен зеленой стрелкой), увеличение × 500; *D* – многочисленные кровеносные сосуды на границе с адвентициальной оболочкой (обозначены красными стрелками), увеличение × 1 000; *E* – разрыхленные пучки коллагеновых волокон в участках с клетками, увеличение × 10 000; *F* – разрыхленные пучки коллагеновых волокон в бесклеточных участках, увеличение × 10 000

Figure 7. Structure of dense collagen layer within the xenopericardial patch. *A* – overview of the dense collagen layer (yellow arrow), × 100 magnification; *B* – structural heterogeneity of collagen fiber bundles causing irregular electron density within the dense collagen layer (yellow arrow), × 500 magnification; *C* – region of lower electron density (lighter appearance) within the dense collagen layer adjacent to the pulmonary artery adventitia (green arrow), × 500 magnification; *D* – multiple blood vessels (indicated by red arrows) located at the boundary with the tunica adventitia, × 1 000 magnification; *E* – loosened collagen fiber bundles associated with cellular infiltration, × 10 000 magnification; *F* – loosened collagen fiber bundles in acellular regions, × 10 000 magnification

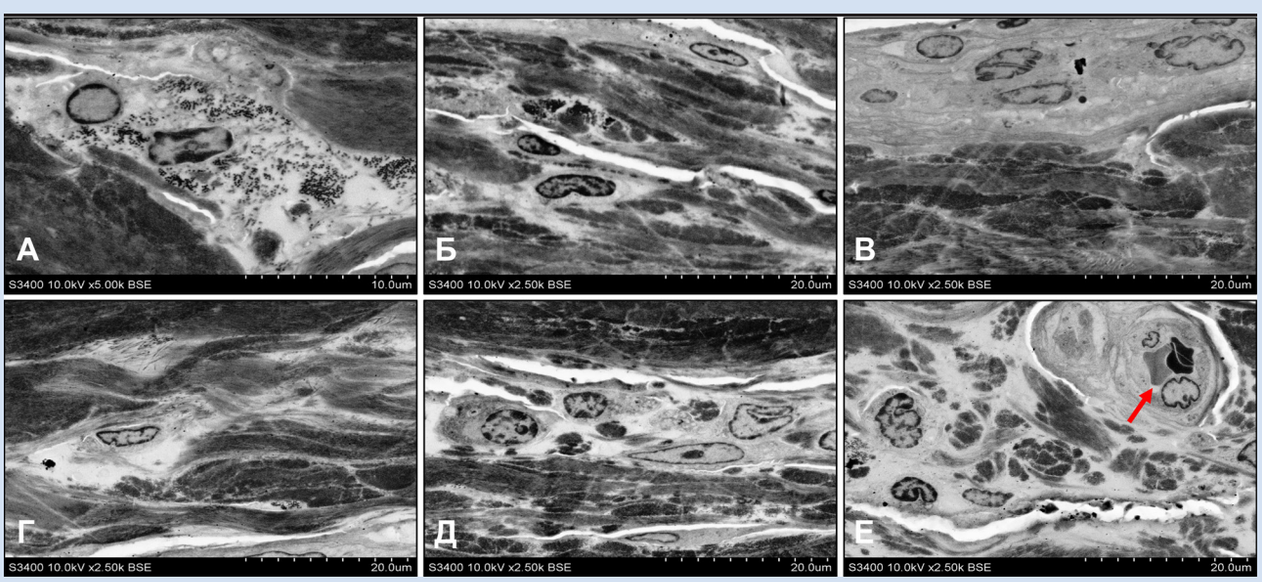


Рисунок 8. Ультраструктурные особенности плотного коллагенового слоя в составе заплаты. *A* – макрофаги в окружении дезинтегрированного внеклеточного матрикса, увеличение × 5 000; *B* – фибробласты в окружении внеклеточного матрикса умеренной степени деградации, увеличение × 2 500; *C* – макрофаги и фибробласты в окружении сохранного внеклеточного матрикса, увеличение × 2 500; *D* – участок внеклеточного матрикса высокой степени деградации в окружении пучков коллагеновых волокон, увеличение × 2 500; *E* – подслой макрофагов с высокой литической активностью между подслоями с высокой сохранностью коллагеновых волокон высокой электронной плотности, увеличение × 2 500; *F* – капилляр внутри плотного коллагенового слоя (обозначен красной стрелкой), увеличение × 2 500

Figure 8. Ultrastructure of collagen bundles in the dense collagen layer within the xenopericardial patch. *A* – macrophages surrounded by disintegrated extracellular matrix, × 5 000 magnification; *B* – fibroblasts within the degraded extracellular matrix, × 2 500 magnification; *C* – macrophages and fibroblasts within the intact extracellular matrix, × 2 500 magnification; *D* – highly degraded ECM surrounded by bundles of collagen fibers, × 2 500 magnification; *E* – macrophages with a lytic activity between the intact collagen fibers of high electron density, × 2 500 magnification. *F* – capillary vessel (indicated by red arrow) embedded within the dense collagen layer, × 2 500 magnification

ца, которые характеризуются высоким разнообразием макрофагов и их производных (в частности, гигантских многоядерных клеток инородных тел). Миграция иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления и их снабжение кислородом и питательными веществами, вероятно, осуществлялась через многочисленные сформированные сосуды микроциркуляторного русла (см. рис. 8, *F*).

Под плотным коллагеновым слоем располагалась внешняя (адвентициальная) оболочка, которая была представлена рыхлой соединительной тканью (рис. 9). Структура адвентициальной оболочки легочной артерии обладала большим разнообразием. Ремоделированная ксеноперикардиальная заплата примыкала непосредственно к рыхлой соединительной ткани адвентициальной оболочки (см. рис. 9, *A*), которая содержала большое количество сосудов микроциркуляторного русла (см. рис. 9, *B*). Данные сосуды характеризовались полнокровием и имели богатое клеточное окружение, что может свидетельствовать об их роли как пути миграции циркулирующих в крови клеток в адвентицию (см. рис. 9, *C, D*). Большое количество коллагеновых пучков вокруг данных клеток позволило предположить их высокую синтетическую активность (см. рис. 9, *D*). Очаги клеточной инфильтрации в адвентициальной оболочке были расположены вблизи плотного коллагенового слоя (см. рис. 9, *E*), в них детектировали большое количество макрофагов различной литической активности (см. рис. 9, *F*). В основном макрофаги адвентиции имели канонический фенотип, отличаясь от субпопуляций макрофагов высокой литической активности внутри заплаты (см. рис. 9, *F*).

Исходное состояние интактной ксеноперикардиальной заплаты «КемПериплас-Нео» характеризовалось упорядоченным расположением волнообразных коллагеновых волокон с отсутствием клеточных элементов после процедуры децеллюляризации (рис. 10, *A–C*) и сохраненной ультраструктурой коллагеновых пучков (см. рис. 10, *D–F*). Это позволило подтвердить выраженность ремоделирования заплаты после 15-летнего функционирования в организме реципиента.

Для наглядности на рис. 11 представлено исходное состояние интактной ксеноперикардиальной заплаты (см. рис. 11, *A*) и ее строение после 15-летнего ремоделирования в организме реципиента (см. рис. 11, *B*).

Обсуждение

Формирование неоинтимы и адвентициальной оболочки в области ремоделированной ксеноперикардиальной заплаты свидетельствует об ее успеш-

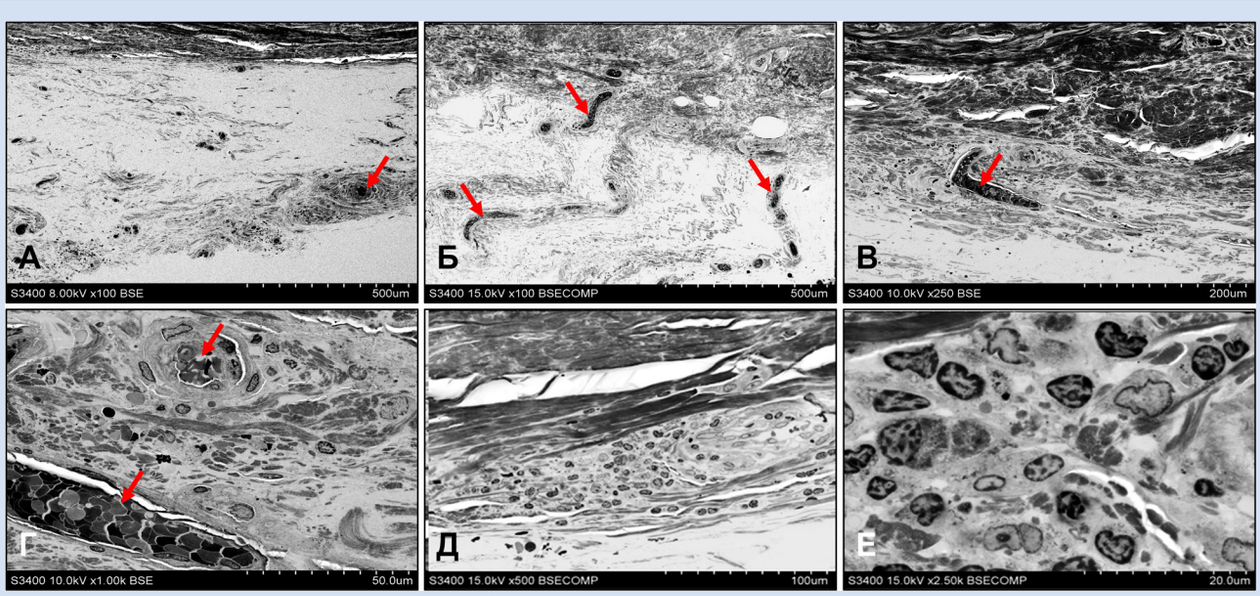


Рисунок 9. Ультраструктура адвентициальной оболочки ЛА на границе с ремоделированной ксеноперикардиальной заплатой. *A* – рыхлая соединительная ткань адвентициальной оболочки с сосудами микроциркуляторного русла (обозначены красными стрелками), увеличение × 100; *B* – многочисленные капилляры рыхлой адвентициальной оболочки (обозначены красными стрелками), увеличение × 100; *C* – полнокровный сосуд внутри рыхлой адвентициальной оболочки вблизи плотного коллагенового слоя заплаты (обозначен красной стрелкой), увеличение × 250; *D* – полнокровные сосуды в окружении большого количества коллагеновых пучков и макрофагов (обозначены красными стрелками), увеличение × 1 000; *E* – очаг макрофагальной инфильтрации внутри адвентициальной оболочки, увеличение × 500; *F* – канонические макрофаги внутри адвентициальной оболочки, увеличение × 2 500

Figure 9. Ultrastructure of the pulmonary artery adventitia adjacent to the remodeled xenopericardial patch. *A* – loose connective tissue of the tunica adventitia with numerous microvessels (indicated by red arrows), × 100 magnification; *B* – numerous capillaries (indicated by red arrows) within the loose connective tissue of the tunica adventitia (red arrows); × 100 magnification; *C* – a microvessel (indicated by red arrow) embedded within the loose adventitial connective tissue near the dense collagen layer of the patch, × 250 magnification; *D* – microvessels (indicated by red arrows) surrounded by abundant collagen fiber bundles and macrophages, × 1 000 magnification; *E* – macrophage infiltration within the tunica adventitia, × 500 magnification; *F* – canonical macrophages within the tunica adventitia, × 2 500 magnification

ной интеграции с организмом реципиента. Однако решающее значение для оценки функциональной сохранности сосудистых заплат имеет структурная целостность их внеклеточного матрикса, в частности пучков коллагеновых волокон. Исходно заплата «КемПериплас-Нео» имеет широкий слой нативного внеклеточного матрикса с правильно ориентированными пучками коллагеновых волокон сохраненной структуры. После 15 лет функционирования в организме реципиента (ВОПЖ и ЛА) заплата приобрела существенную морфологическую неоднородность, при этом четко выделялись слой фрагментированных коллагеновых волокон, рыхлый коллагеновый слой и плотный коллагеновый слой. Можно предположить, что вышеупомянутые слои формируются в процессе функционирования протеза и являются следствием его ремоделирования.

Исходя из расположения обращает на себя вни-

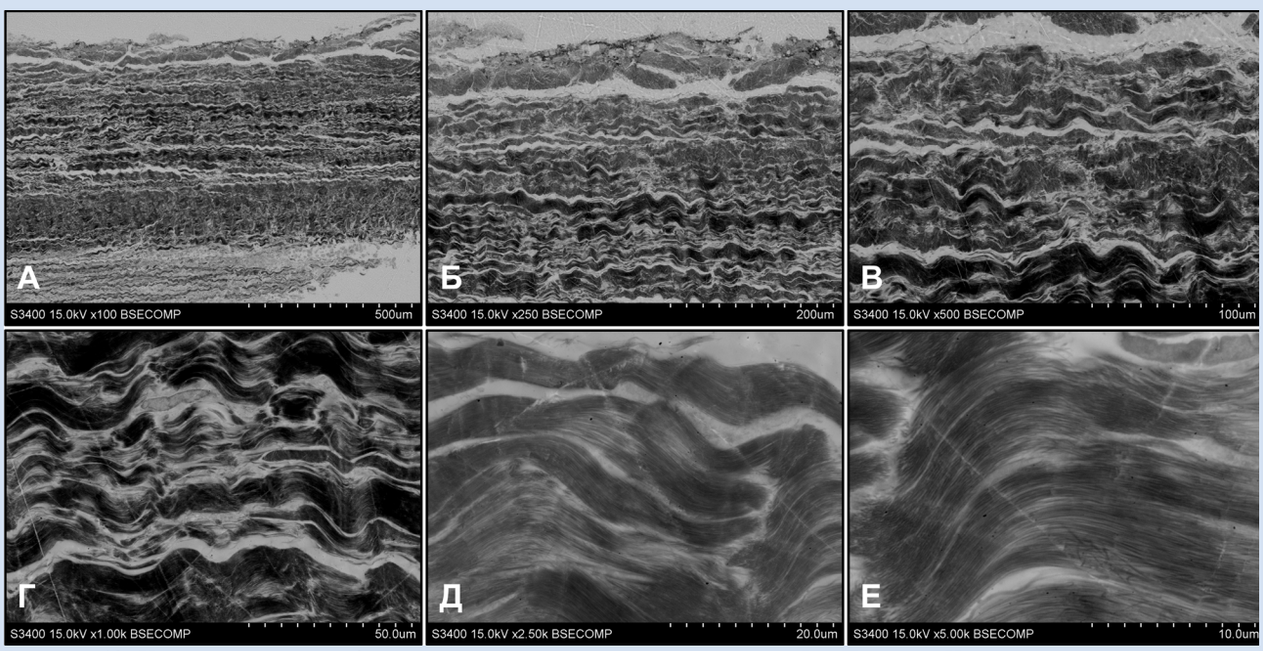


Рисунок 10. Исходное состояние фрагмента ксеноперикардиальной заплаты «КемПериплас-Нео» до ее имплантации в организм реципиента. *А* – упорядоченное расположение коллагеновых волокон, обзорный снимок, увеличение × 100; *В* – упорядоченное расположение коллагеновых волокон, прицельный снимок, увеличение × 250; *С* – упорядоченное расположение коллагеновых волокон, прицельный снимок, увеличение × 500; *D* – сохранная структура коллагеновых волокон, увеличение × 1 000; *Е* – сохранная ультраструктура коллагеновых волокон, увеличение × 2 500; *F* – сохранная ультраструктура коллагеновых волокон, увеличение × 5 000

Figure 10. Ultrastructural analysis of KemPeriplas-Neo xenopericardial patch prior to implantation. *A* – an overview demonstrating an orderly arrangement of dense collagen fibers, × 100 magnification; *B* – a close-up illustrating highly ordered arrangement of collagen fibers, × 250 magnification; C – detailed view of uniform and dense collagen fibers; magnification × 500; *D* – an overview of intact collagen fibers, × 1 000 magnification; *E* – an ultrastructural analysis of intact collagen fibers, × 2 500 magnification; *F* – high-resolution image of intact collagen fibers, × 5 000 magnification

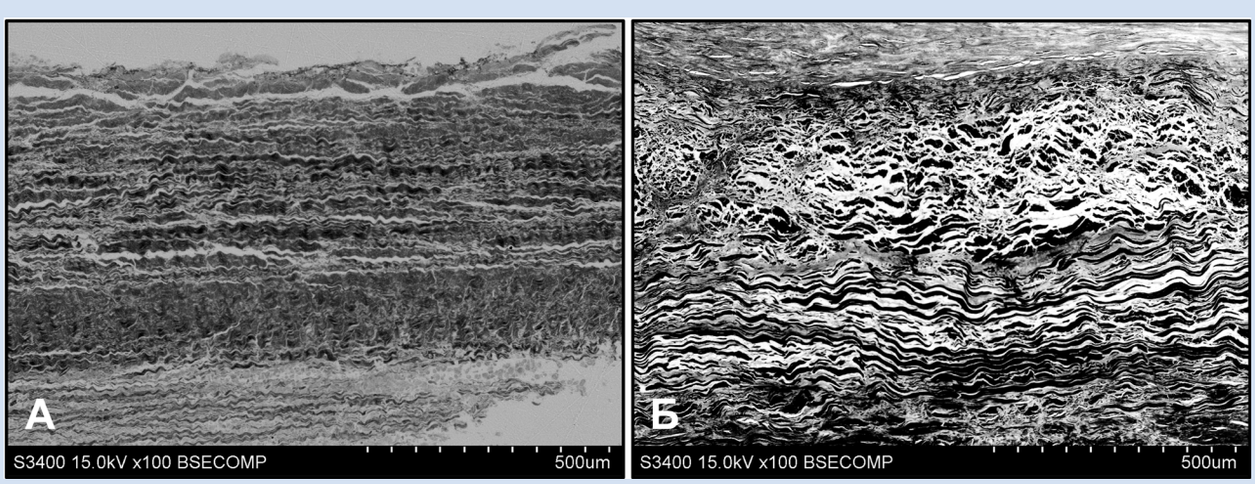


Рисунок 11. Исходное и конечное состояние ксеноперикардиальной заплаты «КемПериплас-Нео». *А* – исходное состояние интактного ксеноперикардиального лоскута до имплантации, увеличение × 100; *В* – состояние ксеноперикардиальной заплаты после имплантации, увеличение × 100

Figure 11. KemPeriplas-Neo xenopericardial patch before and after the implantation. *A* – prior to implantation, × 100 magnification; *B* – after the implantation, × 100 magnification

мание, что три выделяемых слоя представляли собой последовательные фазы деструкции заплаты: наиболее удаленный от просвета ЛА плотный коллагеновый слой был наиболее сохранным, слой рыхлых коллагеновых волокон демонстрировал начальные структурные изменения, тогда как в слое фрагментированных коллагеновых волокон, прилежащем к неоинтиме, определялись выраженные деструктивные изменения. Иными словами, рыхлый коллагеновый слой являлся промежуточной фазой деструкции заплаты: в нем отмечались процессы разволокнения, приводящие к уменьшению плотности расположения пучков коллагеновых волокон и снижению физико-механических свойств заплаты. Говоря о клеточных элементах, следует отметить относительно большое количество и высокую литическую активность макрофагов в слое фрагментированных коллагеновых волокон и слое рыхлой соединительной ткани. Наличие гигантских многоядерных клеток, содержащих в своей цитоплазме электронноплотные фрагменты внеклеточного матрикса, свидетельствовало об активной и длительной утилизации, а также о неполном расщеплении химически фиксированных коллагеновых волокон. Отсутствие нейтрофилов указывало на успешность консервирующей обработки заплаты диглицидиловым эфиром этиленгликоля и на отсутствие выраженной иммунной реакции на химически фиксированный ксеногенный внеклеточный матрикс. Два верхних слоя заплаты практически не содержали клеток мезенхимального ряда, что свидетельствовало о невозможности формирования новых коллагеновых волокон и поддержания структурной целостности данных участков заплаты. Наиболее удаленный от просвета сосуда плотный коллагеновый слой был наиболее интактным и соответствовал строению нативной заплаты. По сравнению с другими слоями заплаты плотный коллагеновый слой достаточно хорошо кровоснабжался за счёт близости сосудов адвентициальной оболочки и помимо большого числа макрофагов содержал наибольшее количество клеток мезенхимального ряда, в особенности на границе с адвентицией. Можно предположить, что синтетическая активность фибробластов плотного коллагенового слоя и адвентициальной оболочки позволяет эффективно противостоять деструкции внеклеточного матрикса (даже несмотря на присутствие макрофагов) и дольше других слоев сохранять исходную структуру (с учетом более низких гемодинамических нагрузок). Синтетическую активность фибробластов в плотном коллагеновом слое также могли стимулировать матрикины – биологически активные олигопептиды, образующиеся в результате частичного протеолиза коллагеновых волокон ферментами макрофагов [16–18].

Наблюдаемое течение процесса ремоделирования можно объяснить тем, что расположенные ближе к просвету сосуда (под неоинтимой) слои заплаты испытывают на себе наибольшее механическое воздействие потока крови, а также постепенно проникающих вглубь заплаты циркулирующих молекул (в особенности протеаз). Первоначальные структурные нарушения заключаются в разрежении и истончении пучков коллагеновых волокон, что впоследствии приводит к их фрагментации. Сочетание механического и ферментативного действия является причиной прогрессирующего ремоделирования заплаты и позволяет предположить непрерывную деградацию и дезинтеграцию внеклеточного матрикса с течением времени. Это сопровождается расширением слоя фрагментированных коллагеновых волокон, в конечном счете приводя к механической несостоятельности заплаты и необходимости реоперации. Следует отметить возможный стимулирующий эффект эндотелиальных клеток на синтетическую функцию фибробластов и гладких миоцитов субэндотелиального слоя, тем более в условиях гемодинамически измененного потока крови в области имплантации ксеноперикардиальной заплаты [19–24]. С учетом высокой активности синтеза компонентов внеклеточного матрикса и базальной мембраны ЭК в условиях потока [25–28] вполне вероятны профибротическая роль новообразованного эндотелиального монослоя и определенный вклад ЭК в формирование неоинтимы за счет паракринных сигналов. Это подчеркивает важность формирования полноценного монослоя ЭК на поверхности медицинских изделий для улучшения их физико-механических характеристик.

Эластичность ЛА и ее способность адаптироваться к физиологическим изменениям артериального давления в первую очередь обусловлены эластическими фенестрированными (окончатыми) мембранами, однако отсутствие выраженного и иерархического эластогенеза в постнатальном периоде не позволяет обеспечить их формирование в заплате. Снижение эластичности стенки сосуда в области ксеноперикардиальной заплаты отчасти может быть компенсировано ее высокой прочностью и жесткостью, обусловленной большим количеством упорядоченных коллагеновых волокон в ее составе. Вероятно, формирование неоинтимы над заплатой также оказывает протективный эффект, частично снижая гемодинамическую нагрузку на ксеноперикардиальную заплату. Однако сочетание постоянных гемодинамических нагрузок и протеолитической активности макрофагов приводит к механическому повреждению коллагена заплаты.

Нарушение целостности коллагеновых волокон ксеноперикардиальной заплаты и их последующая дезинтеграция являются следствием преобладания воздействия матрикс-деградирующего эффекта протеаз (синтезируемых макрофагами или прони-

кающими из системного кровотока) над процессами синтеза компонентов внеклеточного матрикса и ингибиторов тканевых протеаз фибробластами и гладкими миоцитами. Следует отметить параллели между патогенезом дисфункций биопротезов клапанов сердца (структурной основой которых также является коллагеновый матрикс ксеноперикарда) и деструкции ксеноперикардиальной заплаты после ее 15-летнего функционирования в ВОПЖ и ЛА в данном случае [29–31]. Ведущая роль в ферментативной деградации створок биопротезов клапана сердца из бычьего перикарда принадлежит матриксным металлопротеиназам [32, 33] и различным катепсинам [34], которые также проникают в ткани протеза из системного кровотока и активно выделяются инфильтрирующими биопротезы макрофагами (как каноническими макрофагами, так и их производными с повышенной литической активностью). Большое количество и высокое разнообразие макрофагов в гидрофильной ксеноткани протеза с высоким содержанием коллагеновых волокон обусловлено относительно легкой адгезией циркулирующих в крови моноцитов и их высокой фенотипической пластичностью, способствующей появлению макрофагов с различной литической активностью [29–31]. В то же время относительно небольшое количество мезенхимальных стволовых клеток, циркулирующих в крови, неспособно привести к появлению в тканях протеза такого количества фибробластов, которое было бы достаточным для обеспечения адекватной регенерации коллагена и синтеза тканевых ингибиторов протеаз [29–31, 35]. Последствием этого является преобладание протеолиза над процессами репарации коллагеновых волокон, что в конечном счете приводит к механической несостоятельности ксеноперикадиальных биопротезов клапанов сердца и необходимости повторного хирургического вмешательства по их замене [29–31]. В пользу гипотезы об идентичности процессов деградации сосудистых заплат и биопротезов клапанов сердца из ксеноперикарда свидетельствуют их непосредственный контакт с кровотоком (хотя и в совершенно различных гемодинамических условиях), а также близкий срок службы данных медицинских изделий (около 15 лет) [29–31]. В описываемом случае ремоделирование заплаты, вероятно, также ускорялось объемным ростом сердца (в том числе ВОПЖ) и ЛА в процессе индивидуального развития ребенка. В то же время относительно низкое систолическое давление в ЛА (около 30 мм рт. ст. в сравнении со 120 мм рт. ст. в аорте и сонной артерии) несколько замедляло вклад механического воздействия в разрушение материала заплаты.

К возможным путям воздействия на структуру заплаты для улучшения отдаленных результатов следует отнести необходимость контроля качества изначальной прочности ксеноперикардиального лоскута (из которого изготавливается заплата), а также изначальной однонаправленности и целостности коллагеновых волокон, которые в идеале должны идти строго в направлении потока для максимальной амортизации гемодинамической нагрузки. Также принципиальную значимость имеет анатомическое соответствие «заплата – пациент», которое подразумевает соответствие размеров заплаты анатомическому строению ВОПЖ и сегмента ЛА конкретного пациента. В этом случае возможно максимально увеличить теоретически возможный срок службы заплаты.

Заключение

Ксеноперикардиальная заплата «КемПериплас-Нео» в составе ВОПЖ и ЛА подвергается активному ремоделированию в процессе функционирования. Результатом этого процесса является: 1) формирование слоя неоинтимы на поверхности заплаты, обращенной в сторону просвета сосуда; 2) слоя обильно кровоснабжаемой адвентициальной оболочки из рыхлой соединительной ткани на противоположной поверхности заплаты; 3) ферментативная деградация изначально упорядоченных и интактных коллагеновых волокон заплаты по направлению от просвета сосуда к адвентициальной оболочке. В извлеченной заплате выделяли три слоя: фрагментированных коллагеновых волокон, рыхлых коллагеновых волокон и плотных коллагеновых волокон. К факторам, обусловливающим ремоделирование заплаты, можно отнести естественное старение ксеноперикарда, гемодинамические нагрузки, воздействие циркулирующих коллагеназ, высокую литическую активность инфильтрирующих заплату макрофагов и недостаточность регенеративной активности фибробластов. Формирование коллагеновых волокон в слое неоинтимы может являться адаптивным механизмом, улучшающим механические свойства ксеноперикардиальной заплаты в процессе ремоделирования.

Конфликт интересов

Р.А. Мухамадияров заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Мильто заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Кошелев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Ляпин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Стасев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ

КПССЗ № 0419-2024-0001 «Разработка новых фармакологических подходов к экспериментальной терапии атеросклероза, технологий серийного производства реактивов и расходных материалов для изучения физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы и программного обеспечения на основе искусственного интеллекта для автоматизированной диагностики патологий системы кровообращения и автоматизированного расчета сердечно-сосудистого риска» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Информация об авторах

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

Мильто Иван Васильевич, доктор биологических наук, доцент заведующий кафедрой морфологии и общей патологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9764-4392

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

Ляпин Антон Александрович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1661-1135

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

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

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

Milto Ivan V., DSc, Head of the Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9764-4392

Koshelev Vladislav A., 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

Lyapin Anton A., MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Unit #2, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1661-1135

Stasev Alexander N., MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Heart Valve Disease, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1341-204X

Kutikhin Anton G., PhD, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

MRA – 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

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

KVA – data collection and analysis, editing, 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

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

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

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

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. Wang X., Bakhuis W., Veen K.M., Bogers A.J.J.C., Etnel J.R.G., van Der Ven C.C.E.M., Roos-Hesselink J.W., Andrinopoulou E.R., Takkenberg J.J.M. Outcomes after right ventricular outflow tract reconstruction with valve substitutes: A systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:897946. doi: 10.3389/fcvm.2022.897946.

2. Carrel T. Past, present, and future options for right ventricular outflow tract reconstruction. Front Surg. 2023;10:1185324. doi: 10.3389/fsurg.2023.1185324.

3. Geva T., Wald R.M., Bucholz E., Cnota J.F., McElhinney D.B., Mercer-Rosa L.M., Mery C.M., Miles A.L., Moore J.; American Heart Association Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Long-Term Management of Right Ventricular Outflow Tract Dysfunction in Repaired Tetralogy of Fallot: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2024;150(25):e689-e707. doi: 10.1161/CIR.0000000000001291.

4. Blais S., Marelli A., Blais S., Marelli A., Vanasse A., Dahdah N., Dancea A., Drolet C., Dallaire F. Comparison of Long-term Outcomes of Valve-Sparing and Transannular Patch Procedures for Correction of Tetralogy of Fallot. JAMA Netw Open. 2021;4(7):e2118141. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.18141.

5. Wei X., Li T., Ling Y., Chai Z., Cao Z., Chen K., Qian Y. Transannular patch repair of tetralogy of Fallot with or without monocusp valve reconstruction: a meta-analysis. BMC Surg. 2022;22(1):18. doi: 10.1186/s12893-022-01474-6.

6. Martins R.S., Fatimi A.S., Mahmud O., Qureshi S., Nasim M.T., Virani S.S., Tameezuddin A., Yasin F., Malik M.A. Comparing clinical and echocardiographic outcomes following valve-sparing versus transannular patch repair of tetralogy of Fallot: a systematic review and meta-analysis. Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg. 2024;39(1):ivae124. doi: 10.1093/icvts/ivae124.

7. Bejleri D., Davis M.E. Decellularized Extracellular Matrix Materials for Cardiac Repair and Regeneration. Adv Healthc Mater. 2019;8(5):e1801217. doi: 10.1002/adhm.201801217.

8. Patukale A., Daley M., Betts K., Justo R., Dhannapuneni R., Venugopal P., Karl T.R., Alphonso N. Outcomes of pulmonary valve leaflet augmentation for transannular repair of tetralogy of Fallot. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021;162(5):1313-1320. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.12.145.

9. Шабаев И.Ф., Халивопуло И.К., Сизова И.Н., Шабалдин А.В. Отдалённые результаты хирургического лечения дефекта межжелудочковой перегородки у детей с применением эпоксиобработанного ксеноперикардиального лоскута «КЕМПЕРИПЛАС-НЕО». Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4):55-61. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-55-61.

10. Севостьянова В.В., Миронов А.В., Антонова Л.В., Тарасов Р.С. Применение сосудистых заплат для артериальной реконструкции, проблемы и перспективные технологии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(3):116-129. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-116-129.

11. Мухамадияров Р.А., Халивопуло И.К., Евтушенко А.В., Ляпин А.А., Кутихин А.Г. 11-летняя эффективность ксеноперикардиальной заплаты «КемПериплас» для пластики легочной артерии при радикальной коррекции тетрады Фалло. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023;11(4):145-154. doi: 10.33029/2308-1198-2023-11-4-145-154.

12. Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г. Исследование нормальной и патологической микроскопической анатомии кровеносных сосудов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах. Фундаментальная и клиническая медицина. 2019;4(1):6-14. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-1-6-14. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-1-6-14.

13. Мухамадияров Р.А., Кошелев В.А., Фролов А.В., Миронов А.В., Шабаев А.Р., Евтушенко А.В., Ляпин А.А., Кутихин А.Г. Ультраструктура неоинтимы нативных и искусственных элементов системы кровообращения. Архив патологии. 2022;84(3):14-23. doi: 10.17116/patol20228403114.

14. Мухамадияров Р.А., Евтушенко А.В., Тарасов Р.С., Халивопуло И.К., Ляпин А.А., Кутихин А.Г. Различия структуры неоинтимы на голометаллическом стенте и заплате из политетрафторэтилена у детей после двухэтапной хирургической коррекции тетрады Фалло. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2022;10(3):64-75. doi: 10.33029/2308-1198-2022-10-3-64-75.

15. Mukhamadiyarov R.A., Bogdanov L.A., Glushkova T.V., Shishkova D.K., Kostyunin A.E., Koshelev V.A., Shabaev A.R., Frolov A.V., Stasev A.N., Lyapin A.A., Kutikhin A.G. EMbedding and Backscattered Scanning Electron Microscopy: A Detailed Protocol for the Whole-Specimen, High-Resolution Analysis of Cardiovascular Tissues. Front Cardiovasc Med. 2021;8:739549. doi: 10.3389/fcvm.2021.739549.

16. Chen K., Xu M., Lu F., He Y. Development of Matrix Metalloproteinases-Mediated Extracellular Matrix Remodeling in Regenerative Medicine: A Mini Review. Tissue Eng Regen Med. 2023;20(5):661-670. doi: 10.1007/s13770-023-00536-x.

17. Mead T.J., Bhutada S., Martin D.R., Apte S.S. Proteolysis: a key post-translational modification regulating proteoglycans. Am J Physiol Cell Physiol. 2022;323(3):C651-C665. doi: 10.1152/ajpcell.00215.2022.

18. Jariwala N., Ozols M., Bell M., Bradley E., Gilmore A., Debelle L., Sherratt M.J. Matrikines as mediators of tissue remodelling. Adv Drug Deliv Rev. 2022;185:114240. doi: 10.1016/j.addr.2022.114240.

19. Perepletchikova D., Kuchur P., Basovich L., Khvorova I., Lobov A., Azarkina K., Aksenov N., Bozhkova S., Karelkin V., Malashicheva A. Endothelial-mesenchymal crosstalk drives osteogenic differentiation of human osteoblasts through Notch signaling. Cell Commun Signal. 2025;23(1):100. doi: 10.1186/s12964-025-02096-0.

20. Kostina A., Semenova D., Kostina D., Uspensky V., Kostareva A., Malashicheva A. Human aortic endothelial cells have osteogenic Notch-dependent properties in co-culture with aortic smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun. 2019;514(2):462-468. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.04.177.

21. Rutkovskiy A., Lund M., Siamansour T.S., Reine T.M., Kolset S.O., Sand K.L., Ignatieva E., Gordeev M.L., Stensløkken K.O., Valen G., Vaage J., Malashicheva A. Mechanical stress

alters the expression of calcification-related genes in vascular interstitial and endothelial cells. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019;28(5):803-811. doi: 10.1093/icvts/ivy339.

22. Tan Y., Zhang M., Kong Y., Zhang F., Wang Y., Huang Y., Song W., Li Z. et al. Fibroblasts and endothelial cells interplay drives hypertrophic scar formation: Insights from in vitro and in vivo models. Bioeng Transl Med. 2023;9(2):e10630. doi: 10.1002/btm2.10630.

23. Šalingová B., Červenák Z., Adamičková A., Chomanicová N., Valášková S., Gažová A., Kyselovič J. Endothelial-Mesenchymal Transition or Functional Tissue Regeneration - Two Outcomes of Heart Remodeling. Physiol Res. 2021;70(Suppl 1):S13-S20. doi: 10.33549/physiolres.934780.

24. Méndez-Barbero N., Gutiérrez-Muñoz C., Blanco-Colio L.M. Cellular Crosstalk between Endothelial and Smooth Muscle Cells in Vascular Wall Remodeling. Int J Mol Sci. 2021;22(14):7284. doi: 10.3390/ijms22147284.

25. Randles M.J., Humphries M.J., Lennon R. Proteomic definitions of basement membrane composition in health and disease. Matrix Biol. 2017;57-58:12-28. doi: 10.1016/j.matbio.2016.08.006.

26. Lau S., Gossen M., Lendlein A. Designing Cardiovascular Implants Taking in View the Endothelial Basement Membrane. Int J Mol Sci. 2021;22(23):13120. doi: 10.3390/ijms222313120.

27. Lin P.K., Davis G.E. Extracellular Matrix Remodeling in Vascular Disease: Defining Its Regulators and Pathological Influence. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(9):1599-1616. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.318237.

28. Moncla L.M., Briend M., Bossé Y., Mathieu P. Calcific aortic valve disease: mechanisms, prevention and treatment. Nat Rev Cardiol. 2023;20(8):546-559. doi: 10.1038/s41569-023-00845-7.

29. Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Lobov A.A., Ovcharenko E.A., Zainullina B.R., Bogdanov L.A., Shishkova D.K., Markova V.E. et al. Proteolytic Degradation Is a Major Contributor to Bioprosthetic Heart Valve Failure. J Am Heart Assoc. 2023;12(1):e028215. doi: 10.1161/JAHA.122.028215.

30. Kostyunin A., Mukhamadiyarov R., Glushkova T., Bogdanov L., Shishkova D., Osyaev N., Ovcharenko E., Kutikhin A. Ultrastructural Pathology of Atherosclerosis, Calcific Aortic Valve Disease, and Bioprosthetic Heart Valve Degeneration: Commonalities and Differences. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7434. doi: 10.3390/ijms21207434.

31. Kostyunin A.E., Yuzhalin A.E., Rezvova M.A., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V., Kutikhin A.G. Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves: Update 2020. J Am Heart Assoc. 2020;9(19):e018506. doi: 10.1161/JAHA.120.018506.

32. Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Шишкова Д.К., Маркова В.Е., Овчаренко Е.А. Скрининговый анализ протеолитических ферментов и их ингибиторов в створках эпоксиобработанных биопротезных клапанов сердца, эксплантированных по причине дисфункций. Биомедицинская химия. 2022;68(1):68-75. doi: 10.18097/PBMC20226801068.

33. Костюнин А.Е., Глушкова Т.В. Первые результаты изучения экспрессии матриксных металлопротеиназ-1/-2/-9/-12 в ксеногенных тканях эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца, эксплантированных по причине дисфункций. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):49-55. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3978.

34. Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Богданов Л.А., Кутихин А.Г., Овчаренко Е.А. Особенности экспрессии цистеиновых катепсинов B/K/L/S/V/Z в биопротезах клапанов сердца, эксплантированных по причине дисфункции. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(2):166-173. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-166-173.

35. Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Богданов Л.А., Овчаренко Е.А. Экспрессия тканевых ингибиторов металлопротеиназ типа 1 и 2 в створках эксплантированных биопротезов клапанов сердца - новая патогенетическая параллель между структурной дегенерацией клапана и кальцинирующим аортальным стенозом. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021;23(3):115-121. doi: 10.15825/1995-1191-2021-3-115-121.

REFERENCES

1. Wang X., Bakhuis W., Veen K.M., Bogers A.J.J.C., Etnel J.R.G., van Der Ven C.C.E.M., Roos-Hesselink J.W., Andrinopoulou E.R., Takkenberg J.J.M. Outcomes after right ventricular outflow tract reconstruction with valve substitutes: A systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:897946. doi: 10.3389/fcvm.2022.897946.

2. Carrel T. Past, present, and future options for right ventricular outflow tract reconstruction. Front Surg. 2023;10:1185324. doi: 10.3389/fsurg.2023.1185324.

3. Geva T., Wald R.M., Bucholz E., Cnota J.F., McElhinney D.B., Mercer-Rosa L.M., Mery C.M., Miles A.L., Moore J.; American Heart Association Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Long-Term Management of Right Ventricular Outflow Tract Dysfunction in Repaired Tetralogy of Fallot: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2024;150(25):e689-e707. doi: 10.1161/CIR.0000000000001291.

4. Blais S., Marelli A., Blais S., Marelli A., Vanasse A., Dahdah N., Dancea A., Drolet C., Dallaire F. Comparison of Long-term Outcomes of Valve-Sparing and Transannular Patch Procedures for Correction of Tetralogy of Fallot. JAMA Netw Open. 2021;4(7):e2118141. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.18141.

5. Wei X., Li T., Ling Y., Chai Z., Cao Z., Chen K., Qian Y. Transannular patch repair of tetralogy of Fallot with or without monocusp valve reconstruction: a meta-analysis. BMC Surg. 2022;22(1):18. doi: 10.1186/s12893-022-01474-6.

6. Martins R.S., Fatimi A.S., Mahmud O., Qureshi S., Nasim M.T., Virani S.S., Tameezuddin A., Yasin F., Malik M.A. Comparing clinical and echocardiographic outcomes following valve-sparing versus transannular patch repair of tetralogy of Fallot: a systematic review and meta-analysis. Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg. 2024;39(1):ivae124. doi: 10.1093/icvts/ivae124.

7. Bejleri D., Davis M.E. Decellularized Extracellular Matrix Materials for Cardiac Repair and Regeneration. Adv Healthc Mater. 2019;8(5):e1801217. doi: 10.1002/adhm.201801217.

8. Patukale A., Daley M., Betts K., Justo R., Dhannapuneni R., Venugopal P., Karl T.R., Alphonso N. Outcomes of pulmonary valve leaflet augmentation for transannular repair of tetralogy of Fallot. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021;162(5):1313-1320. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.12.145.

9. Shabaev I.F., Halivopulo I.K., Sizova I.N., Shabaldin A.V. Long-term outcomes of young patients after surgical closure of ventricular septal defect with epoxy-treated xenopericardial “KemPeriplas-Neo” patch. Complex Issues of Cardiovascular Diseases = Kompleksnye problemy serdečno-sosudistyh zabolevanij. 2024;13(4):55-61. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-55-61 (In Russian)

10. Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Antonova L.V., Tarasov R.S. Vascular patches for arterial reconstruction, challenges and advanced technologies. Complex Issues of Cardiovascular Diseases = Kompleksnye problemy serdečno-sosudistyh zabolevanij. 2019;8(3):116-129. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-116-129. (In Russian)

11. Mukhamadiyarov R.A., Khalivopulo I.K., Evtushenko A.V., Lyapin A.A., Kutikhin A.G. 11-year efficacy of xenopericardial KemPeriplas-Neo patch for the repair of pulmonary trunk during total surgical repair of tetralogy of Fallot. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023;11(4):145-154. doi: 10.33029/2308-1198-2023-11-4-145-154. (In Russian)

12. Mukhamadiyarov R.A., Kutikhin A.G. Histology and histopathology of blood vessels: backscattered scanning electron

microscopy approach. Fundamental and Clinical Medicine = Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina. 2019;4(1):6-14. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-1-6-14. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-1-6-14. (In Russian)

13. Mukhamadiyarov R.A., Koshelev V.A., Frolov A.V., Mironov A.V., Shabaev A.R., Evtushenko A.V., Lyapin A.A., Kutikhin A.G. Ultrastructure of neointima of native and artificial elements of the blood circulatory system. Russian Journal of Archive of Pathology = Arkhiv Patologii. 2022;84(3):14-23. doi: 10.17116/patol20228403114. (In Russian)

14. Mukhamadiyarov R.A., Evtushenko A.V., Tarasov R.S., Khalivopulo I.K., Lyapin A.A., Kutikhin A.G. Structure of neointima in bare metal stents and expanded poly(tetrafluoroethylene) patches in children after two-step surgical treatment of tetralogy of Fallot. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2022;10(3):64-75. doi: 10.33029/2308-1198-2022-10-3-64-75. (In Russian)

15. Mukhamadiyarov R.A., Bogdanov L.A., Glushkova T.V., Shishkova D.K., Kostyunin A.E., Koshelev V.A., Shabaev A.R., Frolov A.V., Stasev A.N., Lyapin A.A., Kutikhin A.G. EMbedding and Backscattered Scanning Electron Microscopy: A Detailed Protocol for the Whole-Specimen, High-Resolution Analysis of Cardiovascular Tissues. Front Cardiovasc Med. 2021;8:739549. doi: 10.3389/fcvm.2021.739549.

16. Chen K., Xu M., Lu F., He Y. Development of Matrix Metalloproteinases-Mediated Extracellular Matrix Remodeling in Regenerative Medicine: A Mini Review. Tissue Eng Regen Med. 2023;20(5):661-670. doi: 10.1007/s13770-023-00536-x.

17. Mead T.J., Bhutada S., Martin D.R., Apte S.S. Proteolysis: a key post-translational modification regulating proteoglycans. Am J Physiol Cell Physiol. 2022;323(3):C651-C665. doi: 10.1152/ajpcell.00215.2022.

18. Jariwala N., Ozols M., Bell M., Bradley E., Gilmore A., Debelle L., Sherratt M.J. Matrikines as mediators of tissue remodelling. Adv Drug Deliv Rev. 2022;185:114240. doi: 10.1016/j.addr.2022.114240.

19. Perepletchikova D., Kuchur P., Basovich L., Khvorova I., Lobov A., Azarkina K., Aksenov N., Bozhkova S., Karelkin V., Malashicheva A. Endothelial-mesenchymal crosstalk drives osteogenic differentiation of human osteoblasts through Notch signaling. Cell Commun Signal. 2025;23(1):100. doi: 10.1186/s12964-025-02096-0.

20. Kostina A., Semenova D., Kostina D., Uspensky V., Kostareva A., Malashicheva A. Human aortic endothelial cells have osteogenic Notch-dependent properties in co-culture with aortic smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun. 2019;514(2):462-468. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.04.177.

21. Rutkovskiy A., Lund M., Siamansour T.S., Reine T.M., Kolset S.O., Sand K.L., Ignatieva E., Gordeev M.L., Stensløkken K.O., Valen G., Vaage J., Malashicheva A. Mechanical stress alters the expression of calcification-related genes in vascular interstitial and endothelial cells. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019;28(5):803-811. doi: 10.1093/icvts/ivy339.

22. Tan Y., Zhang M., Kong Y., Zhang F., Wang Y., Huang Y., Song W., Li Z. et al. Fibroblasts and endothelial cells interplay drives hypertrophic scar formation: Insights from in vitro and in vivo models. Bioeng Transl Med. 2023;9(2):e10630. doi: 10.1002/btm2.10630.

23. Šalingová B., Červenák Z., Adamičková A., Chomanicová N., Valášková S., Gažová A., Kyselovič J. Endothelial-Mesenchymal Transition or Functional Tissue Regeneration - Two Outcomes of Heart Remodeling. Physiol Res. 2021;70(Suppl 1):S13-S20. doi: 10.33549/physiolres.934780.

24. Méndez-Barbero N., Gutiérrez-Muñoz C., Blanco-Colio L.M. Cellular Crosstalk between Endothelial and Smooth Muscle Cells in Vascular Wall Remodeling. Int J Mol Sci. 2021;22(14):7284. doi: 10.3390/ijms22147284.

25. Randles M.J., Humphries M.J., Lennon R. Proteomic definitions of basement membrane composition in health and disease. Matrix Biol. 2017;57-58:12-28. doi: 10.1016/j.matbio.2016.08.006.

26. Lau S., Gossen M., Lendlein A. Designing Cardiovascular Implants Taking in View the Endothelial Basement Membrane. Int J Mol Sci. 2021;22(23):13120. doi: 10.3390/ijms222313120.

27. Lin P.K., Davis G.E. Extracellular Matrix Remodeling in Vascular Disease: Defining Its Regulators and Pathological Influence. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(9):1599-1616. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.318237.

28. Moncla L.M., Briend M., Bossé Y., Mathieu P. Calcific aortic valve disease: mechanisms, prevention and treatment. Nat Rev Cardiol. 2023;20(8):546-559. doi: 10.1038/s41569-023-00845-7.

29. Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Lobov A.A., Ovcharenko E.A., Zainullina B.R., Bogdanov L.A., Shishkova D.K., Markova V.E. et al. Proteolytic Degradation Is a Major Contributor to Bioprosthetic Heart Valve Failure. J Am Heart Assoc. 2023;12(1):e028215. doi: 10.1161/JAHA.122.028215.

30. Kostyunin A., Mukhamadiyarov R., Glushkova T., Bogdanov L., Shishkova D., Osyaev N., Ovcharenko E., Kutikhin A. Ultrastructural Pathology of Atherosclerosis, Calcific Aortic Valve Disease, and Bioprosthetic Heart Valve Degeneration: Commonalities and Differences. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7434. doi: 10.3390/ijms21207434.

31. Kostyunin A.E., Yuzhalin A.E., Rezvova M.A., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V., Kutikhin A.G. Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves: Update 2020. J Am Heart Assoc. 2020;9(19):e018506. doi: 10.1161/JAHA.120.018506.

32. Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Shishkova D.K., Markova V.E., Ovcharenko E.A. Screening analysis of proteolytic enzymes and their inhibitors in the leaflets of epoxy-treated bioprosthetic heart valves explanted due to dysfunction. Biomedical Chemistry = Biomeditsinskaya Khimiya. 2022;68(1):68-75. doi: 10.18097/PBMC20226801068. (In Russian)

33. Kostyunin A.E., Glushkova T.V. Expression of matrix metalloproteinases 1, 2, 9, 12 in xenogenic tissues of epoxy-crosslinked bioprosthetic heart valves explanted due to dysfunction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):3978. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3978

34. Kostyunin A.E., Glushkova T.V. Expression of matrix metalloproteinases 1, 2, 9, 12 in xenogenic tissues of epoxy-crosslinked bioprosthetic heart valves explanted due to dysfunction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):49-55. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3978. (In Russian)

35. Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Bogdanov L.A., Ovcharenko E.A. Expression of tissue inhibitors of metalloproteinases type 1 and type 2 in the leaflets of explanted bioprosthetic heart valves: a new pathogenetic parallel between structural valve degeneration and calcific aortic stenosis. Bulletin of Transplantology and Artificial Organs = Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2021;23(3):115-121. doi: 10.15825/1995-1191-2021-3-115-121 (In Russian)

Для цитирования: *Мухамадияров Р.А., Мильто И.В., Кошелев В.А., Ляпин А.А., Стасев А.Н., Кутихин А.Г. Ультраструктурный анализ ксеноперикардиальной заплаты «КемПериплас-Нео» через 15 лет после трансаннулярной пластики правого желудочка при врожденном пороке сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 163-179. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-163-179*

To cite: *Mukhamaditarov R.A., Milto I.V., Koshelev V.A., Lyapin A.A., Stasev A.N., Kutikhin A.G. Ultrastructural analysis of kemperiplas-neo xenopericardial patch after transannular patch repair of right ventricular outflow tract in patient with pulmonary atresia: 15 years of follow-up. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 163-179. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-163-179*

УДК 617-089.844
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-180-191
ONLINE

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКТОВ В СООТВЕТСТВИИ С ОСОБЕННОСТЯМИ ПАТОГЕНЕЗА ОЖОГОВОЙ РАНЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.С. Коломеец, Е.С. Прокудина, Л.В. Антонова

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

Основные положения

• Для лечения кожных ран актуально создание биомедицинских тканеинженерных конструктов в соответствии с особенностями патогенеза раневого процесса. Рассмотрены вопросы антибактериальной защиты и очищения раны, а также описаны принципы создания и основные требования, предъявляемые к кожным эквивалентам.

Резюме

Техногенные катастрофы, связанные с добычей полезных ископаемых, часто сопровождаются получением политравм, характеризующихся ожоговым и химическим повреждением кожных покровов разной степени. В настоящее время активно развиваются тканеинженерные подходы в создании биомедицинских конструктов, которые характеризуются использованием аутологичных и аллогенных клеток и белков внеклеточного матрикса, а также различных биосовместимых материалов, выступающих в роли клеточного носителя. Поэтому существует возможность создания кожных эквивалентов, способных выступить в качестве эффективных ранозаживляющих средств с учетом глубины полученного поражения. В данном обзоре рассмотрен подход создания тканеинженерных конструктов для лечения ожоговых повреждений кожи в соответствии с особенностями патогенеза раневого процесса. Освещены вопросы антибактериальной защиты, некоторые аспекты очищения раны от участков некроза, а также описаны принципы создания и основные требования, предъявляемые к кожным эквивалентам.

Ключевые слова Кожные эквиваленты • Дермальные эквиваленты • Ожоговая рана • Катионные амфифилы • Тканевая инженерия • Стволовые клетки

Поступила в редакцию: *19.03.2025;* ***поступила после доработки:*** *20.04.2025;* ***принята к печати:*** *01.05.2025*

SOME ASPECTS OF THE CREATION OF TISSUE ENGINEERING CONSTRUCTS IN ACCORDANCE WITH THE FEATURES OF THE PATHOGENESIS OF A BURN WOUND: LITERATURE REVIEW

M.S. Kolomeets, E.S. Prokudina, L.V. Antonova

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

Highlights

• For the treatment of skin wounds, it is important to create biomedical tissue engineering constructs in accordance with the features of the pathogenesis of the wound process. The article describes the issues of antibacterial protection and wound cleansing, as well as the principles of creation and the basic requirements for skin equivalents.

Abstract

Man-made disasters related to mining are often accompanied by polytrauma, characterized by burn and chemical injury to the skin of varying degrees. Currently, tissue engineering approaches are actively developing in the field of biomedical constructs, which are characterized by the use of autologous and allogeneic cells

Для корреспонденции: *Марина Сергеевна Коломеец, marina.iakowlewa2010@yandex.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Marina S. Kolomeets, marina.iakowlewa2010@yandex.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

and extracellular matrix proteins, as well as various biocompatible materials acting as a cellular carrier. Therefore, it is possible to create skin equivalents that can act as effective wound healing agents, taking into account the depth of the lesion. This review examines the approach to creating tissue engineering constructs for the treatment of skin burn injuries in accordance with the features of the pathogenesis of the wound process. The article describes the issues of antibacterial protection and aspects of cleansing necrotic tissues, as well as the principles of creation and the basic requirements for skin equivalents.

Keywords Skin equivalents • Dermal equivalents • Burn wound • Cationic amphiphiles • Tissue engineering • Stem cells

Received: *19.03.2025;* ***received in revised form:*** *20.04.2025;* ***accepted:*** *01.05.2025*

Список сокращений

КЭ – кожные эквиваленты

Введение

Кожа человека представляет собой сложную многоклеточную ткань, играющую ключевую роль в обеспечении защитного барьера между организмом и окружающей средой [1]. Из-за пограничного расположения она постоянно подвержена воздействию различных потенциально вредных факторов, включая микробиологические, термические, механические и химические. При повреждении кожного покрова организм стремится восстановить его барьерные функции за счет частичного или полного восстановления структуры кожи [2].

Нарушение нормальной биологической реакции на травмы кожи, вызванное заболеваниями, травмами или хирургическими вмешательствами, может привести к осложнению процесса заживления раны. В связи с этим тканеинженерные заменители кожи являются перспективной альтернативой традиционным методам заживления и регенерации тканей. За последние десятилетия они прошли путь от лабораторных исследований до клинической практики, представляя собой различные биоинженерные и синтетические решения для восстановления поврежденной кожи [3].

В соответствии с патогенезом раневого (ожогового) процесса, на ранних этапах актуальным являются обеспечение противоинфекционной защиты в участке повреждения кожи, а также очищение раны от продуктов некроза. На более поздних стадиях важно обеспечить адекватную регенерацию и эпителизацию кожной раны.

Благодаря достижениям современной регенеративной медицины восстановление структуры и функции кожи возможно не только после трансплантации живых клеток в область повреждения, но и за счет стимуляции регенеративных процессов и создания оптимального микроокружения для активации собственных ресурсов организма.

Несмотря на успехи в разработке и коммерциализации ряда кожных эквивалентов, задача создания тканеинженерной конструкции, способной работать в соответствии с особенностями патогенетического развития раневого (прежде всего ожогового) повреждения кожи, до сих пор не решена. В связи с этим актуально создание новых технологий изготовления раневых покрытий с заданными свойствами.

Особенности ожоговых повреждений кожи и способы их лечения

Ожоговые повреждения кожи (ожоги) в 80% случаев являются поверхностными с необходимостью реконструкции лишь верхних слоев кожи, что возможно реализовать на амбулаторном этапе [4]. Тем не менее среди госпитализированных в стационар ожоговых пациентов 60–80% имеют поверхностные и пограничные ожоги, когда поврежденным оказывается не только эпидермис, но и участки собственно дермы [5]. Лечение таких ожогов возможно путем наложения повязок с лекарственными средствами, в качестве которых используются ферменты, анестетики, антибактериальные препараты [6–8].

При повреждениях, локализованных в пределах дермального слоя, заживление раны происходит за счет миграции и пролиферации эпителиальных клеток и фибробластов из сохранившихся источников (волосяных фолликулов, сальных или потовых желез) с последующим формированием грануляционной ткани и эпителизацией раны [9, 10].

При более глубоких повреждениях и в отсутствие сохранившихся придатков кожи заживление раны происходит вторичным натяжением: за счет значительной контракции краев раны и в меньшей степени за счет пролиферации клеток [11]. В данном случае трансплантация кожных лоскутов и

использование дермальных эквивалентов снижают контракцию краев раны [12].

В связи с большим патоморфологическим разнообразием ожоговых повреждений кожи существует проблема выбора оптимального способа лечения локальных поверхностных и глубоких ожогов, донорских ран, а также профилактики раневых инфекционных осложнений [13, 14]. При этом местное лечение раневых повреждений кожи остается наиболее распространенным и предпочтительным в силу своей доступности и простоты [15]. Для консервативного лечения ожоговых ран также целесообразно применять различные раневые покрытия в разные фазы течения раневого процесса [16].

Несмотря на наличие широкого спектра раневых покрытий, степень их ранозаживления не оптимальна. Медицинские изделия, предназначенные для лечения различных типов ран, должны выполнять строго определенную роль в каждую фазу раневого процесса, не должны угнетать собственные репаративные процессы, а также не должны являться источником возникновения в ране инфекции [17, 18]. Кроме того, желательно, чтобы компоненты комбинированных раневых покрытий находились во взаимодействии и возможном усилении эффективности друг друга.

По способу лечения существуют открытые и закрытые методы, каждый из которых может быть «сухим» и «влажным». При наличии инфекционных осложнений используют закрытые методы лечения ран с помощью раневых повязок [6, 19].

Таким образом, многоступенчатая процедура использования раневых покрытий с заданными свойствами имеет решающее значение для эффективного лечения различных типов кожных ран, в особенности глубоких ожоговых повреждений кожи.

Противоинфекционная защита раневой поверхности

Отдельное внимание уделяется противоинфекционной защите в области раны. Высокая частота гнойных осложнений (от 20 до 60%), наличие резистентных микроорганизмов, а также снижение общей и местной иммунной реакции у пациентов с ожогами делают необходимым активное использование антибактериальных средств. Так, при первичном исследовании гнойных ожоговых ран в более половины случаев определяются ассоциированная стафилококковая и стрептококковая микрофлора, а также грамотрицательные аэробы (в 30% случаев – синегнойная палочка) [20]. В связи с этим наличие антибактериального компонента в составе раневого покрытия является важным фактором, обеспечивающим раннее эффективное и полноценное заживление кожной раны.

Наиболее широко применяемыми антибактериальными препаратами являются антибиотики. Несмотря на нарастающую резистентность микроорганизмов практически ко всем видам антибиотиков, выраженное бактерицидное и бактериостатическое действие позволяет их использовать для создания раневых покрытий с антибактериальными свойствами. При этом антибиотик может быть как химически присоединен к полимеру-носителю (основе раневого покрытия) с последующим пролонгированным высвобождением его активной формы – таким способом модифицируют полимеры антибиотиками бета-лактамного и фторхинолонового ряда [21–24], так и нанесен на рабочую поверхность раневого покрытия в составе гидрогелей (один или в комбинации с другими антибиотиками для преодоления проблемы антибиотикорезистентности микроорганизмов) [25–27].

Еще одним перспективным методом противоинфекционной защиты в области раны может быть использование раневых покрытий на основе полимеров, содержащих катионные группы. Антибактериальное действие таких полимеров, содержащих на поверхности четвертичные соли аммония, фосфониевые группы, возможно за счет повреждения цитоплазматической мембраны и гибели бактериальной клетки [23, 28]. Особыми свойствами обладают полимеры с цвиттерионными химическими группами: они демонстрируют способность препятствовать адгезии бактериальных клеток на поверхности полимера, а также могут регенерировать под воздействием кислот, что делает возможным повторное применение медицинских изделий, изготовленных из данного полимера [23].

Альтернативой вышеупомянутым антибактериальным средствам являются полимеры, изготовленные на основе антибактериальных (антимикробных) пептидов. Их отличительной особенностью являются активность в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, а также препятствие образованию бактериальных биопленок за счет разрушения целостности клеточной мембраны [29]. Несмотря на такую привлекательность данных соединений, сдерживающими факторами в использовании антимикробных пептидов служат высокая стоимость их производства и невысокая стабильность в отношении действия пептидаз и протеаз [30, 31].

Значительные перспективы противоинфекционной защиты представляют химические соединения из группы катионных амфифилов – молекул с одной или несколькими положительно заряженными группами и липофильными фрагментами. Их антибактериальное действие реализуется за счет нарушения трансмембранного потенциала бактерии, утечки цитоплазматического содержимого, что в итоге приводит к гибели клетки-мишени [32]. Катионные амфифилы являются синтетическими аналогами природных антимикробных пептидов, в то

же время имеют участок четвертичной соли аммония [23]. Кроме того, описан синтез и антибактериальная активность гибридных молекул на основе антибиотиков (аминогликозидов), в которых катионная часть амфифила является составной частью антибиотика [33]. Благодаря большому количеству вариантов синтеза катионные амфифилы проявляют высокую антибактериальную активность в отношении широкого спектра как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов.

Таким образом, большой выбор химических соединений и их комбинация в совокупности с относительно простыми методами их синтеза позволяют создавать гибридные материалы, которые способны обеспечить эффективную локальную противоинфекционную защиту в области раневого повреждения кожи.

Очищение раны

Немаловажным аспектом лечения кожных (ожоговых) ран является их очищение от некротизированных участков. Наиболее распространенным методом является хирургическая обработка раны с целью удаления омертвевших тканей для дальнейшей ее успешной эпителизации или при подготовке к аутодермопластике. Тем не менее существуют и различные методы консервативного щадящего очищения ран от некротических масс – так называемая некролитическая терапия [34]. На ранних этапах разработки данного подхода в качестве средств для химического некролиза использовались органические кислоты (борная, бензойная, молочная, салициловая) [34]. Однако опыт применения данного метода не показал существенного сокращения сроков лечения, а также снижения числа инфекционных осложнений и летальности. Кроме того, использование химического некролиза ограничено из-за токсичности агентов, болезненности метода и увеличения вероятности микробной инвазии вглубь раны.

Альтернативой химическому некролизу может выступать ферментативный метод. Однако применение протеолитических ферментов животного происхождения (трипсин, пепсин, химопсин) не показало ожидаемой эффективности из-за специфичности работы ферментов, их быстрой инактивации и необходимости частой замены раневых повязок [35]. Использование бактериальной протеиназы (террилитин) также не нашло широкого применения. Вместе с тем клинически значимую эффективность показало применение препарата, содержащего комбинацию протеолитических ферментов растительного происхождения, – бромелайна на гелевой основе [36].

Таким образом, использование щадящих малоинвазивных подходов для некролитической терапии может дополнить или стать альтернативой хирургическому методу удаления омертвевшей ткани в области раны. Однако это требует тщательного подбора методик и разработки технологий для локального действия некролитиков, например их иммобилизации на рабочей поверхности раневого покрытия, а также комбинации с антимикробными препаратами для эффективной противоинфекционной защиты области кожной раны. Тем не менее в настоящий момент существует ряд коммерческих очищающих раневых покрытий, отвечающих заданным требованиям антибактериальной защиты раны, обладающих ранозаживляющим действием (табл. 1).

История создания кожных эквивалентов

Далее на более позднем этапе течения раневого процесса (начиная со 2–3 недели), сменяющем очищение раны, ведущую роль начинает играть восстановление поврежденных/утраченных элементов кожи. В данный период важно обеспечить адекватную регенерацию и эпителизацию кожной раны. В этом случае актуально использовать тканеинженерные заменители кожи (кожные эквиваленты).

Кожные эквиваленты (КЭ) – это биоинженерные конструкции, заменяющие кожу, состоящие из клеточного компонента, т. е. культивированных клеток кожи, и подложки (матрицы, скаффолда), являющейся аналогом внеклеточного матрикса [2, 37]. КЭ используют для восстановления структуры и, следовательно, барьерной функции кожи (основная цель лечения ожоговых больных), а также для инициирования заживления ран (при хронических незаживающих язвах). Применение КЭ уменьшает болевой синдром, воспаление, а также предотвращает образование рубцов, контрактуры или пигментных дефектов [2, 37].

Все КЭ должны быть безопасными для пациента, клинически эффективными и удобными в использовании. В целом такие биоматериалы не должны быть токсичными, иммуногенными, а также не должны быть источником инфекции. Биоматериал для реконструкции кожи должен быть биоразлагаемым, способным поддерживать восстановление нормальной ткани, обладать физическими и механическими свойствами, схожими с кожей, которую он заменяет. Он должен обеспечивать обезболивание, предотвращать потерю жидкости и тепла с поверхности раны и защищать ее от инфекции. Также биоконструкция, заменяющая кожу, должна быть экономичной, легкодоступной и иметь длительный срок хранения [38].

Первый значимый этап в области создания эквивалентов кожи был достигнут в 1966 г., когда в лабораторных условиях началось культивирование кератиноцитов. Это позволило культивировать эпителиальные трансплантаты, состоящие из нескольких слоев клеток. Далее был разработан и оценен

дермо-эпидермальный заменитель кожи Apligraf®, который включал в себя аллогенные фибробласты и кератиноциты человека. Позже был создан КЭ-подобный Apligraf® для лечения обширных ожогов и язв с использованием аутологичных кератиноцитов и фибробластов в матрице из бычьего коллагена. Следующим важным этапом было создание в 1981 г. тканеинженерного КЭ Integra®. Он представлял собой матрицу из бычьего коллагена и хондроитин-сульфата акулы, покрытую силиконовой мембраной, которая выполняла барьерную функцию. После удаления силиконового барьера на его место наносились аутологичные клетки или проводилась аутодермопластика с использованием расщепленного трансплантата. [37].

За последние десятилетия резкий рост в области тканевой инженерии, включая молекулярно-биологические методы и химические технологии создания материалов для регенеративной медицины, а также законодательной базы привел к значительному увеличению числа клинически применимых продуктов. В основном они состоят из биодеградируемых материалов, будь то природные или синтетические полимеры, которые поддерживают адгезию клеток [37].

Классификация кожных эквивалентов

В настоящее время в клиническую практику внедрено несколько десятков различных кожных эквивалентов, и, несмотря на это, многие научные группы продолжают их исследование и разработ-

Таблица 1. Разновидности коммерческих раневых покрытий
Table1. Types of commercial wound coverings

Название продукта / Product Name	Производитель / Manufacturer	Краткая характеристика продукта / Brief description of the product	Показания к применению/ Indications
«Бранолинд Н» / Branolind N	ООО «Пауль Хартманн» / Paul Hartmann	Мазевая повязка из натурального хлопка с мазевой основой (вазелин, эмульгатор, перуанский бальзам) / Ointment dressing made of natural cotton with an ointment base (petroleum jelly, emulsifier, Peruvian balm)	Лечение ожогов, плохо заживающих ран / Treatment of burns, poorly healing wounds
«Воскопран» / Voskopran	ООО «Новые повязочные материалы» / «New dressing materials»	Мазевые сетчатые повязки с натуральным пчелиным воском и лечебными мазями / Ointment mesh bandages with natural beeswax and medicinal ointments: – с мазью левометил (противовоспалительная повязка) / with levomekol ointment (anti-inflammatory dressing); – с мазью гидроксиметилхиноксалиндиоксида (антимикробная повязка) / with hydroxymethylquinoxalindioxide ointment (antimicrobial dressing); – с метилурациловой мазью 10% (ускоряющая заживление повязка) / with 10% methyluracil ointment (accelerated healing dressing); – с мазью повидон-йод (бактерицидная повязка) / with povidone-iodine ointment (bactericidal dressing	Лечение ожогов, трофических язв, длительно незаживающих ран / Treatment of burns, trophic ulcers, and long-term non-healing wounds
«Парапран» / Parapran	ООО «Новые повязочные материалы» / «New dressing materials»	Атравматические сетчатые повязки, пропитанные парафиновой композицией с лечебными растворами / Atraumatic mesh bandages soaked in a paraffin composition with therapeutic solutions: – с хлоргексидином (повязка первой помощи) / with chlorhexidine (first aid bandage); – с лидокаином (обезболивающая повязка) / with lidocaine (analgesic dressing); – с химотрипсином (очищающая повязка для гнойных и гнойно-некротических ран) / chymotrypsin (cleansing dressing for purulent and purulent-necrotic wounds)	Лечение ожогов, трофических язв, длительно незаживающих ран / Treatment of burns, trophic ulcers, and long-term non-healing wounds
«Гелепран» / Gelepran	ООО «Новые повязочные материалы» / «New dressing materials»	Гидрогелевое раневое покрытие, на 70% состоящее из воды, с лечебными веществами / Hydrogel wound coating, 70% water, with medicinal substances: – гелепран с мирамистином (антимикробная повязка) / gelepran with miramistin (antimicrobial dressing); – гелепран с лидокаином (обезболивающая повязка) / gelepran with lidocaine (analgesic dressing); – гелепран с протарголом (повязка с антибактериальным действием) / gelepran with protargol (bandage with antibacterial effect)	Лечение ожогов, трофических язв, длительно незаживающих ран / Treatment of burns, trophic ulcers, and long-term non-healing wounds
«Полипран» / Polypran	ООО «Новые повязочные материалы» / «New dressing materials»	Прозрачные пленочные полимерные повязки, обладающие сходной с кожей паропроницаемостью с лечебными веществами / Transparent polymer film dressings with skin-like vapor permeability with medicinal substances: – полипран с лидокаином (обезболивающая повязка); polypran with lidocaine (analgesic dressing) – полипран с гидроксиметилхиноксалиндиоксидом (антимикробная повязка) / polypran with hydroxymethylquinoxalindioxide (antimicrobial dressing)	Лечение ожогов, трофических язв, длительно незаживающих ран / Treatment of burns, trophic ulcers, and long-term non-healing wounds

ку новых. Доступные кожные эквиваленты можно классифицировать по анатомической структуре, клеточному компоненту, наличию или отсутствию сигнальных молекул, типу используемого материала для изготовления скаффолда, количеству слоев и продолжительности действия [2, 37, 38] (табл. 2).

Кроме того, в зависимости от замещаемого слоя кожи выделяют следующие виды заменителей кожи: эпидермальные, дермальные и дермо-эпидермальные.

Эпидермальные эквиваленты

Основная роль эпидермальных кожных эквивалентов заключается в том, чтобы способствовать реэпителизации и покрывать раневую поверхность, защищая рану от обезвоживания и инфекций. Современные эпидермальные кожные трансплантаты обычно представляют собой тонкие мембраны, обеспечивающие адгезию и пролиферацию кератиноцитов [38]. В зависимости от источника получения клеток такие эквиваленты могут быть аутологичными (источник клеток – кожа самого пациента) или аллогенными (клетки получены из кожи донора). Аутологичные кератиноциты выделяют из биопсии тканей пациента, засевают ими поверхность мембраны на основе биоматериала и выращивают в лабораторных условиях, чтобы сформировать тонкий слой клеточного эпидермиса. Для создания аутологичного эпидермального трансплантата зачастую требуется 2–3 недели, что является основным недостатком клеточных эпидермальных заменителей. Однако было показано, что применение натуральных биополимеров в качестве мембран для культивирования клеток, таких как фибрин, хитозан или гиалуроновая кислота, значительно сокращает время, необходимое для получения клеточных трансплантатов эпидермиса, поскольку известно, что эти биоматериалы способствуют миграции и размножению культивируемых кератиноцитов [2, 39].

Дермальные эквиваленты

Слой дермы кожи состоит из фибробластов и внеклеточного матрикса, содержащего коллаген III (верхняя папиллярная область) и I (нижняя ретикулярная область) типов. Для снижения затрат на производство заменители дермы часто изготавливают из матрикса на основе биоматериала без включения каких-либо клеток (бесклеточные трансплантаты). Таким образом, основная роль бесклеточных дермальных конструкций заключается в том, чтобы служить каркасом для миграции и инфильтрации фибробластов и эпителиальных клеток при трансплантации данного матрикса в живой организм [38]. Тем не менее существует множество клеточных кожных трансплантатов, в которые можно засеять фибробласты кожи *in vitro* перед трансплантацией для ускорения заживления. Поскольку дерма является тканью с высокой степенью васкуляризации, кожные трансплантаты для лечения хронических ран должны обладать высокой макропористостью (диаметр пор > 100 мкм) с большой долей открытых и взаимосвязанных пор, которые необходимы для хорошей миграции клеток и формирования но-

Таблица 2. Классификация кожных эквивалентов
Table 2. Classification of skin equivalents

Классификация / Classification	Значение / Meaning
1. Замещаемый слой кожи / Replaceable skin layer	1. Эпидермис / Epidermis 2. Дерма / Dermis 3. Дермо-эпидермальный (композитный) / Dermo-epidermal (composite)
2. Клеточный компонент / Cellular component	1. Клеточный / Cellular 2. Бесклеточный / Acellular
3. Сигнальные молекулы (факторы роста) / Signaling molecules (growth factors)	1. Наличие / Present 2. Отсутствие / Absent
4. Скаффолд / Scaffold	1. Биологический (биоразлагаемый) / Biological (biodegradable): – полимеры белковой природы / polymers of protein nature, – полисахариды / polysaccharides, – децеллюляризованные матрицы / decellularized matrices; 2. Синтетический (небиоразлагаемый) / Synthetic (biodegradable): – сложные полиэфиры / polyesters, – нейлоновые сетки или силиконовые мембраны / nylon mesh or silicone membranes; 3. Биосинтетические (комбинация синтетических и биологических элементов) / Biosynthetic (combination of synthetic and biological elements)
5. Количество слоев / Number of layers	– Однослойные / Single-layer – Двуслойные / Double-layered
6. Продолжительность действия / Duration of action	– Временные (биорезорбируемые, не требуют снятия с раны, интегрируются в структуру тканей организма) / Temporary (bioresorbable, do not require removal from the wound, are integrated into the structure of body tissues); – Постоянные (требуют снятия и не интегрируются в структуру тканей) / Permanent (require removal and are not integrated into the tissue structure)

вых кровеносных сосудов. Кроме того, пористая структура кожных трансплантатов обеспечивает транспортировку питательных веществ и факторов роста, которые необходимы для размножения и выживания клеток [2, 39].

В случае использования дермальных эквивалентов остается проблема эпителизации обширных повреждений кожи и в большинстве случаев применение таких продуктов совмещено с использованием аутотрансплантатов кожи для постоянного покрытия [2].

Дермо-эпидермальные эквиваленты

Дермо-эпидермальные заменители кожи призваны имитировать гистологическую структуру нормальной кожи, в которой присутствуют как эпидермальный, так и дермальный слои, что обеспечивает функциональное сходство с нормальной кожей. Это наиболее передовые и сложные продукты, однако и самые дорогие биологические конструкции для восстановления тканей [37].

Дермо-эпидермальные трансплантаты часто получают путем культивирования кератиноцитов на поверхности дермального слоя с добавлением фибробластов или без них. Другой тип дермо-эпидермальных трансплантатов представляет собой двухслойные биоматериалы, состоящие из бесклеточного или клеточного дермального слоя, покрытого тонкой мембраной на полимерной основе, которая действует как бесклеточный эпидермальный слой. Тем не менее конструкции, содержащие оба типа клеток, обеспечивают взаимодействие кератиноцитов и фибробластов посредством высвобождения факторов роста и цитокинов, что важно для быстрого заживления и содействия реэпителизации [2, 39]. Для создания функциональных дермо-эпидермальных конструкций исследователи часто используют различные передовые методы, такие как 3D-биопечать или электропрядение [38].

Перспективы

На сегодняшний день тканеинженерные заменители кожи открывают перспективы для будущей регенерации тканей и лечения ран. Существует множество исследований, посвященных созданию биоинженерных технологий, которые в перспективе могут привести к реализации полноценных трехслойных заменителей кожи, сопоставимых по своим физиологическим функциям с кожей. Однако большинство таких работ находятся на стадии экспериментов и доклинических исследований, что затрудняет прогнозирование их скорого применения [40].

3D-печать

В последние годы появление 3D-печати в области тканевой инженерии стало потенциальным решением, которое способно удовлетворить потребность в экономически эффективном и действенном методе лечения. Одним из основных недостатков современных заменителей кожи являются их неспособность заменить кожные придатки, такие как волосяные фолликулы, кровеносные сосуды и железы, а также неполное соответствие естественному уровню пигментации. Технология 3D-печати может создать более реалистичные и функциональные заменители кожи, учитывающие эти аспекты, а также устранить необходимость в аутотрансплантации кожных лоскутов [41, 42].

Васкуляризация

Важной задачей, требующей инновационных подходов, является адекватная васкуляризация заменителей кожи. Васкуляризация необходима для диффузии питательных веществ, кислорода и иммунных клеток в пораженные зоны. При наличии больших дефектов могут возникать препятствия для доставки жизненно важных элементов, что приводит к недостатку питания клеток, находящихся вдали от близлежащих капилляров, и, как следствие, нарушает их рост и миграцию.

Одним из эффективных способов повышения васкуляризации является преваскуляризация, при которой заменители кожи васкуляризируются до нанесения на раневую поверхность. Этого можно добиться с помощью факторов роста или стволовых клеток, способствующих ангиогенезу в заменителе кожи. Для решения данной задачи также используется метод 3D-печати с возможностью создания более сложных васкулярных структур. Гистологический анализ таких трансплантатов показывает их высокую схожесть с нормальной кожей [3, 41].

Стволовые клетки

Еще одним потенциальным направлением в тканевой инженерии является использование стволовых клеток в заменителях кожи. Это обусловлено их способностью ускорять заживление ран, уменьшать образование рубцов и восстанавливать поврежденные кожные покровы. Было показано, что стволовые клетки вырабатывают цитокины и факторы роста, которые стимулируют ангиогенез и ремоделирование внеклеточного матрикса в ране [2].

Потенциальную эффективность при ранозаживлении показали различные типы стволовых клеток: мезенхимальные стволовые клетки, полученные из костного мозга, эндотелиальные клетки-предшественники, гемопоэтические стволовые клетки и стромальные клетки, полученные из жировой ткани. Многообещающие результаты в отношении заживления ран были получены в исследовании с использованием стволовых клеток пуповинной

крови человека (hNSC), стволовых клеток амниотического эпителия (AEC) и мезенхимальных стволовых клеток (МСК), полученных из плаценты и далее дифференцированных в кератиноциты и фибробласты для создания заменителя кожи. Использование таких лоскутов заменителей кожи для закрытия термических ран у крыс способствовало их скорому заживлению за счет ранней реэпителизации и общему улучшению структуры кожи в зоне повреждения [41].

Сравнение эффективности использования при заживлении ран стволовых клеток из различных источников (жировой ткани, пульпы зуба, вартоновской жидкости и костного мозга) показало, что наибольшим потенциалом обладают стволовые клетки из вартоновской жидкости благодаря высокой способности к дифференцировке в эпидермис и низкой иммуногенности [41].

Хотя использование стволовых клеток открывает перспективы для лечения ран, возможен ряд сложных задач, таких как поиск оптимального источника стволовых клеток, совершенствование обработки и введения, изучение процесса перепрограммирования стволовых клеток, а также возможные последствия применения кожи, полученной из стволовых клеток, такие как иммуно- и онкогенность. Таким образом, дальнейшие исследования в этой области являются критически важными для создания эффективных заменителей кожи на основе стволовых клеток и их внедрения в клиническую практику [41].

Коммерчески доступные заменители кожи

На рынке представлено множество коммерчески доступных заменителей кожи, постоянных или временных, предназначенных для решения конкретных клинических задач [3, 39, 40, 43]. В табл. 3 перечислены выпускаемые в настоящее время коммерческие заменители кожи.

Заключение

Разработка тканеинженерных конструкций, предназначенных для лечения кожных (в том числе ожоговых) ран, является актуальной медико-биологической задачей для исследователей во всем мире. Доказана эффективность КЭ в заживлении ран и восстановлении целостности кожного покрова. Разработан и коммерциализирован целый ряд раневых покрытий и заменителей кожи, которые успешно применяются в клинической практике. Тем не менее создание многокомпонентных тканеинженерных конструктов, последовательное терапевтическое действие которых было бы обусловлено патогенетическими особенностями течения раневого процесса, до сих пор остается не решенной задачей и требует дальнейших научных и практических разработок.

Конфликт интересов

М.С. Коломеец заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Прокудина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Таблица 3. Разновидности коммерческих заменителей кожи
Table 3. Types of commercial skin substitutes

Название продукта, производитель / Product name, manufacturer	Описание продукта / Product description	Показания к применению / Indications
MySkin™, Altrika, Великобритания/ Great Britain	Пласт аутологичных кератиноцитов, посеянных на подложку из синтетического силиконового полимера / Layer of autologous keratinocytes seeded on a synthetic silicone polymer substrate	Диабетические язвы / Diabetic ulcers
Dermagraft®, Advanced Biohealin, США/USA	Дермальный эквивалент кожи, состоящий из фибробластов новорожденных, выращенных на сетчатой подложке из полиглактина / Dermal equivalent of the skin, consisting of newborn fibroblasts grown on a polyglactin mesh substrate	Язвы диабетической стопы, ожоги, хронические раны / diabetic foot ulcers, burns, chronic wounds
Transcyte®, Advanced Tissue Sciences, Inc., США/USA	Дермальный эквивалент кожи, состоящий из силиконовой пленки, фибробластов человека на каркасе свиного коллагена I типа / Dermal equivalent of the skin, consisting of a silicone film, human fibroblasts on a framework of porcine type I collagen	Ожоговые раны частичного и полного поражения / Partial- and full-thickness burn wounds
Apligraf®, Organogenesis, США/ USA	Дермо-эпидермальный эквивалент кожи, засеянный аллогенными фибробластами и кератиноцитами крайней плоти новорожденных на бычьем коллагене I типа / Dermo-epidermal equivalent of the skin, seeded with allogeneic fibroblasts and keratinocytes of the foreskin of newborns on bovine type I collagen	Ожоговые раны частичного и полного поражения, хронические раны, язвы диабетической стопы / Partial- and full-thickness burn wounds, chronic wounds, diabetic foot ulcers
OrCel®, Forticell Bioscience, Inc., США/USA	Дермо-эпидермальный эквивалент кожи, состоящий из бычьего коллагена I типа, засеянный аллогенными фибробластами и кератиноцитами крайней плоти новорожденных / Dermo-epidermal equivalent of the skin, consisting of type I bovine collagen, seeded with allogeneic fibroblasts and keratinocytes of the foreskin of newborns	Хирургические иссечения при буллёзном эпидермолизе и ожоговых ран / Surgical excision in epidermolysis bullosa and burn wounds

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биохимические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

Информация об авторах

Коломеец Марина Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0003-9323-8893

Прокудина Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1991-6516

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Author Information Form

Kolomeets Marina S., Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technology, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-9323-8893

Prokudina Ekaterina S., PhD, Researcher at the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular visualization Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1991-6516

Antonova Larisa V., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sarmin A.M, Connelly J.T. Fabrication of Human Skin Equivalents Using Decellularized Extracellular Matrix. Curr Protoc. 2022;2(3):e393. doi: 10.1002/cpz1.393.

2. Мелешина А.В., Быстрова А.С., Роговая О.С., Воротеляк Е.А., Васильев А.В., Загайнова Е.В. Тканеинженерные конструкты кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов (обзор). Современные технологии в медицине. 2017;9(1):198–220. doi: 10.17691/stm2017.9.1.24.

3. Vig K., Chaudhari A., Tripathi S., Dixit S., Sahu R., Pillai S., Dennis V.A., Singh S.R. Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. Int. J. Mol. Sci. 2017;18(4):789. doi: 10.3390/ijms18040789.

4. Жучков М.В., Большакова Е. Е., Сонин Д.Б., Жучкова У.В. Место и роль топических антисептиков в терапии ожогов кожи: позиция дерматолога. Амбулаторная хирургия. 2018;(3-4):66-71. doi: 10.21518/1995-1477-2018-3-4-66-71.

5. Van Lieshout E.M., Van Yperen D.T., Van Baar M.E., Polinder S., Boersma D., Cardon A.Y., De Rijcke P.A., Guijt M. et al. Epidemiology of injuries, treatment (costs) and outcome in burn patients admitted to a hospital with or without dedicated burn centre (Burn-Pro): protocol for a multicentre prospective observational study. BMJ Open. 2018;8(11): e023709. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023709.

6. Markiewicz-Gospodarek A., Kozioł M., Tobiasz M., Baj J., Radzikowska-Büchner E., Przekora A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. Int. J. Environ Res. Public Health. 2022;19(3):1338. doi: 10.3390/ijerph19031338.

7. Zhang X., Liang Y., Huang S., Guo B. Chitosan-based self-healing hydrogel dressing for wound healing. Adv Colloid Interface Sci. 2024;332:103267. doi: 10.1016/j.cis.2024.103267.

8. Будкевич Л.И., Ковальчук В.И., Глуткин А.В., Бразоль М.А., Мирзоян Г.В., Гнипов П.А., Салистый П.В., Чекинев Ю.В., Шмырин А.А., Габитов Р.Б. Клиническая эффективность биопластического коллагенового материала

«Коллост» у детей с термической травмой (многоцентровое исследование). Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2018;8(3):34–44. doi: 10.30946/2219-4061-2018-8-3-34-44.

9. Suca H., Coma M., Tomsu J., Sabová J., Zajícek R., Brož A., Doubková M., Novotný T. et al. Current Approaches to Wound Repair in Burns: How far Have we Come From Cover to Close? A Narrative Review. J Surg Res. 2024;296:383-403. doi: 10.1016/j.jss.2023.12.043.

10. Rettinger C.L., Fletcher J.L., Carlsson A.H., Chan R.K. Accelerated epithelialization and improved wound healing metrics in porcine full-thickness wounds transplanted with full-thickness skin micrografts. Wound Repair Regen. 2017;25(5):816–827. doi: 10.1111/wrr.12585.

11. Foubert P., Liu M., Anderson S., Rajoria R., Gutierrez D., Zafra D., Tenenhaus M., Fraser J.K. Preclinical assessment of safety and efficacy of intravenous delivery of autologous adipose-derived regenerative cells (ADRCs) in the treatment of severe thermal burns using a porcine model. Burns. 2018;44(6):1531–1542. doi:10.1016/j.burns.2018.05.006.

12. Holmes J.H. 4th, Molnar J.A., Shupp J.W., Hickerson W.L., King B.T., Foster K.N., Cairns B.A., Carter J.E. Demonstration of the safety and effectiveness of the RECELL® System combined with split-thickness meshed autografts for the reduction of donor skin to treat mixed-depth burn injuries. Burns. 2019;44(6):772-782. doi: 10.1016/j.burns.2018.11.002.

13. Мордяков А.Е., Чарышкин А.Л., Слесарева Е.В. Оценка результатов лечения донорских мест у пациентов с глубокими ожогами. Казанский медицинский журнал. 2018;99(1):17–23. doi: 10.17816/KMJ2018-017.

14. Bailey J.K., Blackstone B.N., DeBruler D.M., Kim J.Y., Baumann M.E., McFarland K.L., Imeokparia F.O., Supp D.M., Powell H.M. Effects of early combinatorial treatment of autologous split-thickness skin grafts in red duroc pig model using pulsed dye laser and fractional CO2 laser. Lasers Surg. Med. 2018;50(1):78–87. doi: 10.1002/lsm.22702.

15. Hundeshagen G., Collins V.N., Wurzer P., Sherman W., Voigt C.D., Cambiaso-Daniel J., Nunez Lopez O., Sheaffer J., Herndon D.N., Finnerty C.C., Branski L.K. A Prospective, Randomized, Controlled Trial Comparing the Outpatient Treatment of 122 Pediatric and Adult Partial-Thickness Burns with Suprathel or Mepilex Ag. J. Burn Care Res. 2018;39(2):261–267. doi: 10.1097/BCR.0000000000000584.

16. Байтингер В.Ф., Селянинов К.В., Курочкина О.С., Камолов Ф.Ф., Байтингер АВ., Сухинин Т.Ю. Эволюция технологии закрытия обширных и глубоких мягкотканых дефектов тела человека. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2018;1(64):5–14. doi: 10.17223/1814147/64/01.

17. Вагнер Д.О., Зиновьев Е.В., Крылов и др. Опыт клинического применения аллогенных фибробластов у пострадавших с обширными ожогами кожи. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018;10(3):65–72. doi: 10.17816/mechnikov201810365-72.

18. Ahmadi A.R., Chicco M., Huang J., Qi L., Burdick J., Williams G.M., Cameron A.M., Sun Z. Stem cells in burn wound healing: A systematic review of the literature. Burns. 2018;44(6):1531–1542. doi:10.1016/j.burns.2018.10.017.

19. Kolimi P., Narala S., Nyavanandi D., Youssef AAA., Dudhipala N. Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. Cells. 2022;11(15):2439. doi: 10.3390/cells11152439.

20. Radzikowska-Büchner E., Łopuszyńska I., Flieger W., Tobiasz M., Maciejewski R., Flieger J. An Overview of Recent Developments in the Management of Burn Injuries. Int. J. Mol. Sci. 2023;24(22):16357. doi: 10.3390/ijms242216357.

21. Chen J., Su F.Y., Das D., Srinivasan S., Son H.N., Lee B., Radella F., Whittington D., Monroe-Jones T., West T.E., Convertine A.J., Skerrett S.J., Stayton P.S., Ratner D.M. Glycan targeted polymeric antibiotic prodrugs for alveolar macrophage infections. Biomaterials. 2019;195:38–50. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.10.017.

22. Mulas K., Stefanowicz Z., Oledzka E. Current state of the polymeric delivery systems of fluoroquinolones – A review. J. Controll. Release. 2019;294:195–215. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.12.021.

23. Grigor'eva A.E., Bardasheva A.V., Ryabova E.S., Tupitsyna A.V., Zadvornykh D.A., Koroleva L.S., Silnikov V.N., Tikunova N.V., Ryabchikova E.I. Changes in the Ultrastructure of Staphylococcus aureus Cells Make It Possible to Identify and Analyze the Injuring Effects of Ciprofloxacin, Polycationic Amphiphile and Their Hybrid. Microorganisms. 2023;11(9):2192. doi: 10.3390/microorganisms11092192.

24. Lan T., Guo Q., Shen X. Polyethyleneimine and quaternized ammonium polyethyleneimine: the versatile materials for combating bacteria and biofilms. J Biomater Sci Polym Ed. 2019;30(14):1243-1259. doi: 10.1080/09205063.2019.1627650.

25. Lu C., Xiao Y., Liu Y., Sun F., Qiu Y., Mu H., Duan J. Hyaluronic acid-based levofloxacin nanomicelles for nitric oxide-triggered drug delivery to treat bacterial infections. Carbohydr. Polym. 2020;229:115479. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115479.

26. Dorati R., De Trizio A., Genta I., Merelli A., Modena T., Conti B. Gentamicin-loaded thermosetting hydrogel and moldable composite scaffold: Formulation study and biologic evaluation. J. Pharm. Sci. 2017;106(6):1596–1607. doi: 10.1016/j.xphs.2017.02.031.

27. Liu X., Sun X., Huang P., He Y., Song P., Wang R. Highly Adhesive and Self-Healing Zwitterionic Hydrogels as Antibacterial Coatings for Medical Devices. Langmuir. 2024;40(1):125-132. doi: 10.1021/acs.langmuir.3c02258.

28. Nunes B., Cagide F., Fernandes C., Borges A., Borges F., Simões M. Efficacy of Novel Quaternary Ammonium and Phosphonium Salts Differing in Cation Type and Alkyl Chain Length against Antibiotic-Resistant Staphylococcus aureus. Int J Mol Sci. 2023;25(1):504. doi: 10.3390/ijms25010504.

29. Ciumac D., Gong H., Hu X., Lu J.R. Membrane targeting cationic antimicrobial peptides. J. Colloid Interface Sci. 2019;537:163–185. doi: 10.1016/j.jcis.2018.10.103.

30. Andrea A., Molchanova N., Jenssen H. Antibiofilm peptides and peptidomimetics with focus on surface immobilization. Biomolecules. 2018;8(2):27. doi: 10.3390/biom8020027.

31. Molchanova N., Hansen P.R., Franzyk H. Advances in development of antimicrobial peptidomimetics as potential drugs. Molecules. 2017;22(9):1430. doi: 10.3390/molecules22091430.

32. Кривкина Е.О., Матвеева В.Г., Антонова Л.В. Сосудистые протезы с противомикробным покрытием: экспериментальные разработки и внедрение в клиническую практику. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(3):90-102. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-90-102.

33. Zimmermann L., Kempf J., Briée F., Swain J., Mingeot-Leclercq M.P., Décout J.L. Broad-spectrum antibacterial amphiphilic aminoglycosides: A new focus on the structure of the lipophilic groups extends the series of active dialkyl neamines. Eur. J. Med. Chem. 2018;157:1512–1525. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.08.022.

34. Войновский Е.А., Мензула В.А., Руденко Т.Г. Система лечения ожоговых ран в собственной жидкой среде. М;; 2015. 272 с. [Voynovskiy E.A., Menzul V.A., Rudenko T.G. Sistema lecheniya ozhogovykh ran v sobstvennoy zhidkoy srede. Moscow; 2015 (In Russian)]

35. Heitzmann W., Fuchs P.C., Schiefer J.L. Historical Perspectives on the Development of Current Standards of Care for Enzymatic Debridement. Medicina (Kaunas). 2020;56(12):706. doi: 10.3390/medicina56120706.

36. Kansakar U., Trimarco V., Manzi M.V., Cervi E., Mone P., Santulli G. Exploring the Therapeutic Potential of

Bromelain: Applications, Benefits, and Mechanisms. Nutrients. 2024;16(13):2060. doi: 10.3390/nu16132060.

37. Богданов С.Б., Островкий Н.В., Афанасов И.М., Пятаков С.Н., Каракулев А.В., Гилевич И.В. и др. Кожные эквиваленты: Руководство для врачей. М.; 2022. 222 с.

38. Kondej K., Zawrzykraj M., Czerwiec K., Deptuła M., Tymińska A., Pikuła M. Bioengineering Skin Substitutes for Wound Management-Perspectives and Challenges. Int J Mol Sci. 2024;25(7):3702. doi: 10.3390/ijms25073702.

39. Przekora A. A Concise Review on Tissue Engineered Artificial Skin Grafts for Chronic Wound Treatment: Can We Reconstruct Functional Skin Tissue In vitro? Cells. 2020;9(7):1622. doi: 10.3390/cells9071622.

40. Шаповалов С.Г., Кчеусо А.В., Кошелев Т.Е., Савченков Д.К. Возможности применения биоинженерных заменителей кожи в комбустиологии (обзор литературы). Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2022;(2):82-92. doi: 10.25016/2541-7487-2022-0-2-82-92.

41. Vecin N.M., Kirsner R.S. Skin substitutes as treatment for chronic wounds: current and future directions. Front Med (Lausanne). 2023;10:1154567. doi: 10.3389/fmed.2023.1154567.

42. Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Петерсен Е.В. Искусственная кожа: виды, области применения. Клиническая дерматология и венерология. 2017;16(6):7-15. doi: 10.17116/klinderma20171667-15.

43. Фоминых Е.М., Митрофанов В.Н., Живцов О.П., Стручков А.А., Зубрицкий В.Ф., Лебедева Ю.Н., Воротеляк Е.А., Суханов Ю.В. Трансплантация тканевых эквивалентов в лечении некоторых повреждений кожи. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(1):165-173. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-165-173.

REFERENCES

1. Sarmin A.M, Connelly J.T. Fabrication of Human Skin Equivalents Using Decellularized Extracellular Matrix. Curr Protoc. 2022;2(3):e393. doi: 10.1002/cpz1.393.

2. Meleshina A.V., Bystrova A.S., Rogovaya O.S., Vorotelyak E.A., Vasiliev A.V., Zagaynova E.V. Tissue-engineered skin constructs and application of stem cells for creation of skin equivalents (review). Sovremennye tehnologii v medicine. 2017;9(1):198–218. doi: 10.17691/stm2017.9.1.24. (In Russian)

3. Vig K., Chaudhari A., Tripathi S., Dixit S., Sahu R., Pillai S., Dennis V.A., Singh S.R. Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. Int. J. Mol. Sci. 2017;18(4):789. doi: 10.3390/ijms18040789.

4. Zhuchkov M.V., Bolshakova E.E., Sonin D.B., Zhuchkova U.V. Place and role of topical antiseptic agents in the treatment of skin burns from the standpoint of adermatologist. Ambulatornaya khirurgiya. 2018;(3-4):66-71. doi:10.21518/1995-1477-2018-3-4-66-71. (In Russian)

5. Van Lieshout E.M., Van Yperen D.T., Van Baar M.E., Polinder S., Boersma D., Cardon A.Y., De Rijcke P.A., Guijt M. et al. Epidemiology of injuries, treatment (costs) and outcome in burn patients admitted to a hospital with or without dedicated burn centre (Burn-Pro): protocol for a multicentre prospective observational study. BMJ Open. 2018;8(11): e023709. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023709.

6. Markiewicz-Gospodarek A., Kozioł M., Tobiasz M., Baj J., Radzikowska-Büchner E., Przekora A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. Int. J. Environ Res. Public Health. 2022;19(3):1338. doi: 10.3390/ijerph19031338.

7. Zhang X., Liang Y., Huang S., Guo B. Chitosan-based self-healing hydrogel dressing for wound healing. Adv Colloid Interface Sci. 2024;332:103267. doi: 10.1016/j.cis.2024.103267.

8. Budkevich L.I., Kovalchuk V.I., Glutkin A.V., Brazol M.A., Mirzoyan G.V., Gnipov P.A., Salisty P.V., Chekinev Y.V., Shmyrin A.A., Gabitov R.B. Clinical efficiency of bioplastic collagen material «collost» in children with thermal injury (multicenter study). Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2018;8(3):34-44. doi: 10.30946/2219-4061-2018-8-3-34-44. (In Russian)

9. Suca H., Coma M., Tomsu J., Sabová J., Zajícek R., Brož A., Doubková M., Novotný T. et al. Current Approaches to Wound Repair in Burns: How far Have we Come From Cover to Close? A Narrative Review. J Surg Res. 2024;296:383-403. doi: 10.1016/j.jss.2023.12.043.

10. Rettinger C.L., Fletcher J.L., Carlsson A.H., Chan R.K. Accelerated epithelialization and improved wound healing metrics in porcine full-thickness wounds transplanted with full-thickness skin micrografts. Wound Repair Regen. 2017;25(5):816–827. doi: 10.1111/wrr.12585.

11. Foubert P., Liu M., Anderson S., Rajoria R., Gutierrez D., Zafra D., Tenenhaus M., Fraser J.K. Preclinical assessment of safety and efficacy of intravenous delivery of autologous adipose-derived regenerative cells (ADRCs) in the treatment of severe thermal burns using a porcine model. Burns. 2018;44(6):1531–1542. doi:10.1016/j.burns.2018.05.006.

12. Holmes J.H. 4th, Molnar J.A., Shupp J.W., Hickerson W.L., King B.T., Foster K.N., Cairns B.A., Carter J.E. Demonstration of the safety and effectiveness of the RECELL® System combined with split-thickness meshed autografts for the reduction of donor skin to treat mixed-depth burn injuries. Burns. 2019;44(6):772-782. doi: 10.1016/j.burns.2018.11.002.

13. Mordyakov A.E., Charyshkin A.L., Slesareva E.V. Evaluation of the results of local treatment of donor site wounds in patients with deep burns. Kazan medical journal. 2018;99(1):17–23. doi: 10.17816/KMJ2018-017. (In Russian)

14. Bailey J.K., Blackstone B.N., DeBruler D.M., Kim J.Y., Baumann M.E., McFarland K.L., Imeokparia F.O., Supp D.M., Powell H.M. Effects of early combinatorial treatment of autologous split-thickness skin grafts in red duroc pig model using pulsed dye laser and fractional CO2 laser. Lasers Surg. Med. 2018;50(1):78–87. doi: 10.1002/lsm.22702.

15. Hundeshagen G., Collins V.N., Wurzer P., Sherman W., Voigt C.D., Cambiaso-Daniel J., Nunez Lopez O., Sheaffer J., Herndon D.N., Finnerty C.C., Branski L.K. A Prospective, Randomized, Controlled Trial Comparing the Outpatient Treatment of 122 Pediatric and Adult Partial-Thickness Burns with Suprathel or Mepilex Ag. J. Burn Care Res. 2018;39(2):261–267. doi: 10.1097/BCR.0000000000000584.

16. Baytinger V.F., Selayninov K.V., Kurochkina O.S., Kamolov F.F., Baytinger A.V., Sukhinin T.Yu. Evolution of technologies for closure of vast and deep soft-tissue defects of human body. Voprosy Rekonstruktivnoi i Plas-ticheskoi Khirurgii. 2018;1(64):5–14. doi: 10.17223/1814147/64/01. (In Russian)

17. Vagner D.O., Zinoviev E..V, Krylov K.M., et al. Experience in the clinical use of allogeneic fibroblasts in patients with severe burns. Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2018;10(3):65-72. doi: 10.17816/ mechnikov201810365-72. (In Russian)

18. Ahmadi A.R., Chicco M., Huang J., Qi L., Burdick J., Williams G.M., Cameron A.M., Sun Z. Stem cells in burn wound healing: A systematic review of the literature. Burns. 2018;44(6):1531–1542. doi:10.1016/j.burns.2018.10.017.

19. Kolimi P., Narala S., Nyavanandi D., Youssef AAA., Dudhipala N. Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. Cells. 2022;11(15):2439. doi: 10.3390/cells11152439.

20. Radzikowska-Büchner E., Łopuszyńska I., Flieger W., Tobiasz M., Maciejewski R., Flieger J. An Overview of Recent

Developments in the Management of Burn Injuries. Int. J. Mol. Sci. 2023;24(22):16357. doi: 10.3390/ijms242216357.

21. Chen J., Su F.Y., Das D., Srinivasan S., Son H.N., Lee B., Radella F., Whittington D., Monroe-Jones T., West T.E., Convertine A.J., Skerrett S.J., Stayton P.S., Ratner D.M. Glycan targeted polymeric antibiotic prodrugs for alveolar macrophage infections. Biomaterials. 2019;195:38–50. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.10.017.

22. Mulas K., Stefanowicz Z., Oledzka E. Current state of the polymeric delivery systems of fluoroquinolones – A review. J. Controll. Release. 2019;294:195–215. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.12.021.

23. Grigor'eva A.E., Bardasheva A.V., Ryabova E.S., Tupitsyna A.V., Zadvornykh D.A., Koroleva L.S., Silnikov V.N., Tikunova N.V., Ryabchikova E.I. Changes in the Ultrastructure of Staphylococcus aureus Cells Make It Possible to Identify and Analyze the Injuring Effects of Ciprofloxacin, Polycationic Amphiphile and Their Hybrid. Microorganisms. 2023;11(9):2192. doi: 10.3390/microorganisms11092192.

24. Lan T., Guo Q., Shen X. Polyethyleneimine and quaternized ammonium polyethyleneimine: the versatile materials for combating bacteria and biofilms. J Biomater Sci Polym Ed. 2019;30(14):1243-1259. doi: 10.1080/09205063.2019.1627650.

25. Lu C., Xiao Y., Liu Y., Sun F., Qiu Y., Mu H., Duan J. Hyaluronic acid-based levofloxacin nanomicelles for nitric oxide-triggered drug delivery to treat bacterial infections. Carbohydr. Polym. 2020;229:115479. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115479.

26. Dorati R., De Trizio A., Genta I., Merelli A., Modena T., Conti B. Gentamicin-loaded thermosetting hydrogel and moldable composite scaffold: Formulation study and biologic evaluation. J. Pharm. Sci. 2017;106(6):1596–1607. doi: 10.1016/j.xphs.2017.02.031.

27. Liu X., Sun X., Huang P., He Y., Song P., Wang R. Highly Adhesive and Self-Healing Zwitterionic Hydrogels as Antibacterial Coatings for Medical Devices. Langmuir. 2024;40(1):125-132. doi: 10.1021/acs.langmuir.3c02258.

28. Nunes B., Cagide F., Fernandes C., Borges A., Borges F., Simões M. Efficacy of Novel Quaternary Ammonium and Phosphonium Salts Differing in Cation Type and Alkyl Chain Length against Antibiotic-Resistant Staphylococcus aureus. Int J Mol Sci. 2023;25(1):504. doi: 10.3390/ijms25010504.

29. Ciumac D., Gong H., Hu X., Lu J.R. Membrane targeting cationic antimicrobial peptides. J. Colloid Interface Sci. 2019;537:163–185. doi: 10.1016/j.jcis.2018.10.103.

30. Andrea A., Molchanova N., Jenssen H. Antibiofilm peptides and peptidomimetics with focus on surface immobilization. Biomolecules. 2018;8(2):27. doi: 10.3390/biom8020027.

31. Molchanova N., Hansen P.R., Franzyk H. Advances in development of antimicrobial peptidomimetics as potential drugs. Molecules. 2017;22(9):1430. doi: 10.3390/molecules22091430.

32. Krivkina E.O., Matveeva V.G., Antonova L.V. Antimicrobial vascular grafts: experimental development and implementation in clinical practice. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(3):90-102. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-90-102. (In Russian)

33. Zimmermann L., Kempf J., Briée F., Swain J., Mingeot-Leclercq M.P., Décout J.L. Broad-spectrum antibacterial amphiphilic aminoglycosides: A new focus on the structure of the lipophilic groups extends the series of active dialkyl neamines. Eur. J. Med. Chem. 2018;157:1512–1525. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.08.022.

34. Voynovskiy E.A., Menzul V.A., Rudenko T.G. Sistema lecheniya ozhogovykh ran v sobstvennoy zhidkoy srede. Moscow; 2015 (In Russian)

35. Heitzmann W., Fuchs P.C., Schiefer J.L. Historical Perspectives on the Development of Current Standards of Care for Enzymatic Debridement. Medicina (Kaunas). 2020;56(12):706. doi: 10.3390/medicina56120706.

36. Kansakar U., Trimarco V., Manzi M.V., Cervi E., Mone P., Santulli G. Exploring the Therapeutic Potential of Bromelain: Applications, Benefits, and Mechanisms. Nutrients. 2024;16(13):2060. doi: 10.3390/nu16132060.

37. Bogdanov S.B., Ostrovsky N.V., Afanasov I.M., Pyatakov S.N., Karakulev A.V., Gilevich I.V. et al. Skin equivalents. Guidelines for Doctors. Moscow; 2022. (In Russian)

38. Kondej K., Zawrzykraj M., Czerwiec K., Deptuła M., Tymińska A., Pikuła M. Bioengineering Skin Substitutes for Wound Management-Perspectives and Challenges. Int J Mol Sci. 2024;25(7):3702. doi: 10.3390/ijms25073702.

39. Przekora A. A Concise Review on Tissue Engineered Artificial Skin Grafts for Chronic Wound Treatment: Can We Reconstruct Functional Skin Tissue In vitro? Cells. 2020;9(7):1622. doi: 10.3390/cells9071622.

40. Shapovalov S.G., Kcheuso A.V., Koshelev T.E., Savchenkov D.K. The possibilities of using bioengineered skin substitutes in combustiology (literature review). Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2022;2:82-92. doi: 10.25016/2541-7487-2022-0-2-82-92. (In Russian)

41. Vecin N.M., Kirsner R.S. Skin substitutes as treatment for chronic wounds: current and future directions. Front Med (Lausanne). 2023;10:1154567. doi: 10.3389/fmed.2023.1154567.

42. Potekaev N.N., Frigo N.V., Petersen E.V. Artificial skin: types and applications. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2017;16(6):7-15. doi: 10.17116/klinderma20171667-15. (In Russian)

43. Fominykh E.M., Mitrofanov V.N., Zhivtsov O.P., Struchkov A.A., Zubritskiy V.F., Lebedeva Yu.N., Vorotelyak E.A., Sukhanov Yu.V. Tissue equivalent transplantation in the treatment of certain skin injuries. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2020;22(1):165-173. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-165-173. (In Russian)

Для цитирования: *Коломеец М.С., Прокудина Е.С., Антонова Л.В. Некоторые аспекты создания тканеинженерных конструктов в соответствии с особенностями патогенеза ожоговой раны: обзор литературы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 180-191. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-180-191*

To cite: *Kolomeets M.S., Prokudina E.S., Antonova L.V. Some aspects of the creation of tissue engineering constructs in accordance with the features of the pathogenesis of a burn wound: literature review. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 180-191. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-180-191*

УДК 616.13-089
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-192-202
ONLINE

НЕОРГАНИЧЕСКОЕ ПОКРЫТИЕ ИМПЛАНТОВ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.В. Протопопов[1], М.О. Жульков[1], Д.А. Сирота[1, 2], Я.М. Смирнов[1, 3], А.С. Гренадёров[4], М.А. Суровцева[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный просп., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; [3] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ул. Пирогова, 2, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; [4] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт сильноточной электроники» Сибирского отделения Российской академии наук, Академический просп., 2/3, Томск, Российская Федерация, 634055

Основные положения

• Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности в мире, что повышает спрос на эффективные имплантируемые устройства (стенты, клапаны, сосудистые протезы).

• Неорганические покрытия играют ключевую роль в улучшении биосовместимости, антитромбогенных свойств и долговечности имплантов.

• В обзоре литературы обсуждены основные положительные и отрицательные стороны неорганических покрытий имплантов в сердечно-сосудистой хирургии.

Резюме

Сердечно-сосудистые импланты, такие как стенты, клапаны и сосудистые протезы, требуют повышения долговечности и биосовместимости. В данном обзоре рассматриваются современные неорганические покрытия, включая нитрид титана, оксиды металлов и алмазоподобные углеродные покрытия, которые способны улучшать гемосовместимость имплантов. Особое внимание уделяется их влиянию на предотвращение тромбоза, рестеноза и кальцификации. Анализируются экспериментальные и клинические данные, подтверждающие эффективность этих покрытий.

Ключевые слова Нитинол • Стенты • Покрытия

Поступила в редакцию: *10.05.2025;* ***поступила после доработки:*** *04.06.2025;* ***принята к печати:*** *14.06.2025*

INORGANIC COATINGS FOR IMPLANTS IN CARDIOVASCULAR SURGERY: CURRENT STATE OF THE ART (A REVIEW ARTICLE)

A.V. Protopopov[1], M.O. Zhulkov[1], D.A. Sirota[1, 2], Ya.M. Smirnov[1, 3], A.S. Grenadyorov[4], M.A. Surovtseva[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Meshalkin National Medical Research Center" of the Ministry of Health of Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation Russian Federation, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, Russian Federation, 630091; [3] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk National Research State University", 2, Pirogova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; [4] Federal State Budgetary Institution of Science "Institute of High Current Electronics" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2/3, Akademichesky Ave., Tomsk, Russian Federation, 634055

Highlights

• Cardiovascular diseases remain the leading cause of mortality worldwide, driving demand for effective implantable devices (stents, valves, vascular prostheses).

• Inorganic coatings play a pivotal role in enhancing implant biocompatibility, antithrombogenic properties, and long-term durability.

Для корреспонденции: *Андрей Владимирович Протопопов, andrew-uss@yandex.ru; адрес: ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055*

Corresponding author: *Andrey V. Protopopov, andrew-uss@yandex.ru; address: 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055*

• This literature review critically examines both advantages and limitations of inorganic coatings for cardiovascular implants.

Abstract Cardiovascular implants such as stents, valves, and vascular prostheses require continuous improvement to enhance their durability and biocompatibility. This review examines contemporary inorganic coatings, including titanium nitride, metal oxides, and diamond-like carbon coatings, which demonstrate potential for improving implant hemocompatibility. Particular focus is given to their role in preventing thrombosis, restenosis, and calcification. The paper analyzes both experimental and clinical data supporting the efficacy of these coatings.

Keywords Nitinol • Stents • Coatings

Received: *10.05.2025;* ***received in revised form:*** *04.06.2025;* ***accepted:*** *14.06.2025*

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться одной из ведущих причин смертности во всем мире [1]. В последние десятилетия значительные усилия были направлены на разработку и внедрение новых методов лечения, таких как имплантация стентов для восстановления проходимости коронарных и периферических артерий, эндопротезов аорты [2]. Ишемическая болезнь сердца, поражения брахиоцефальных сосудов, аорто-подвздошного сегмента, как и любого другого бассейна, ассоциированы с развитием атеросклеротических изменений стенок, уменьшающих диаметр сосуда, что снижает приток крови к целевым тканям и органам. Для нормализации кровотока ежегодно проводятся миллионы имплантаций стентов в различные сосудистые бассейны с помощью флюороскопии и/или внутрисосудистого ультразвукового исследования [3]. Однако, несмотря на успехи в этой области, проблемы, связанные с тромбообразованием и рестенозом, остаются нерешенными [4]. **Целью данной работы** являются обзор неорганических покрытий для стентов ввиду растущего интереса к их применению [5], оценка их влияния на биосовместимость и долговечность, а также эффективности в предотвращении тромбообразования.

Общей проблемой всех материалов и изделий, контактирующих с кровью, являются адгезия и тромбообразование. Так, в 25–30% случаев в ранние сроки после имплантации на поверхности внутрисосудистого имплантата фиксируются фибриноген и тромбоциты крови, что приводит к образованию тромба. Причина этих состояний, как правило, в низкой гемосовместимости искусственного материала [6]. Другой проблемой является развитие рестеноза (повторного сужения) просвета стента, обусловленное повреждением эндотелиальных клеток и воспалением стенки артерий вследствие контакта с имплантом. Применение стентов с лекарственным покрытием значительно сократило риск рестеноза и тромбоза [7], однако у пациентов с низкой приверженностью двойной антиагрегантной терапии (аспирина и антагониста к рецепторам аденозиндифосфата на поверхности тромбоцитов – клопидогрел), с планируемым хирургическим вмешательством и нарушениями свертываемости крови необходимо тщательно взвешивать риски и преимущества использования таких стентов. В литературе представлены данные об отдаленном тромбозе стента с лекарственным покрытием [8], а имплантация стента из кобальт-хромового сплава с нанесенным сиролимусом связана с парадоксальной вазоконстрикцией целевой артерии [9]. Одним из перспективных направлений решения этих проблем является использование новых неорганических покрытий для стентов. Поиск в системе Pubmed показал, что изучаемая проблема является актуальной на протяжении последних трех декад (рис. 1).

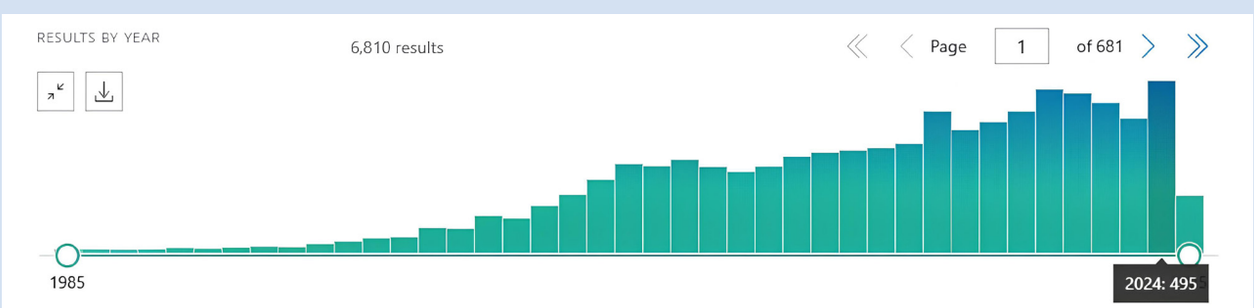


Рисунок 1. Анализ публикационной активности авторов по изучению неорганических покрытий для имплантируемых медицинских изделий
Figure 1. Research trends in inorganic coatings for implantable medical devices: a publication activity analysis

На сегодняшний день одним из часто применяемых материалов в сердечно-сосудистой хирургии выступает нитинол [10] (рис. 2). Применение нитиноловых покрытий в кардиохирургии обусловлено их способностью снижать риск тромбообразования и обеспечивать долговечность стентов. Кроме того, NiTi обладает уникальными свойствами памяти формы и эластичности. Гладкая поверхность нитиноловых покрытий и их низкая реактивность с кровью значительно уменьшают вероятность адгезии тромбоцитов, что является важным фактором для предотвращения тромбозов. Исследования также показывают, что нитиноловые покрытия способствуют улучшению биосовместимости стентов, снижая риск воспалительных реакций. Благодаря этим характеристикам нитиноловые покрытия находят широкое применение в разработке современных медицинских устройств, включая стенты, используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что оксидные слои NiTi имеют тенденцию нарушать пульсирующие движения нитиноловых стентов из-за увеличения толщины наружного слоя, приводя к охрупчиванию нитинола и снижению усталостной прочности стентов [11]. Поверхностная модификация, несомненно, имеет важное значение при использовании нитинола, поскольку именно поверхностные свойства являются решающим фактором, определяющим эксплуатационные характеристики имплантов и безопасность для пациента. Важное значение поверхностная модификация имеет в решении проблемы коррозионной устойчивости NiTi, которая главным образом определяет прочностные характеристики и эксплуатационный потенциал медицинских изделий. В последнее время стали появляться исследования, доказывающие повышение концентрации Ni в клетках тканей, непосредственно контактирующих с элементами нитиноловых каркасов [12–14]. Было обнаружено, что на стадии клеточной адгезии (в течение первых 4 ч после имплантации) высвобождение ионов Ni из голого сплава NiTi было очень низким, а активация адсорбированных белков по биологическим путям клеточной адгезии и роста, таким как регуляция актинового цитоскелета, были почти таким же, как и у модифицированных покрытием нитиноловых имплантов. Это указывает на то, что высвободившиеся ионы Ni не влияли на адсорбцию белков и адгезию эндотелиальных клеток в раннем постимплантационном периоде. Однако на стадии роста и пролиферации неоэндотелиоцитов высвобождение ионов Ni из сплава NiTi значительно возрастает, что угнетает функцию эндотелиальных клеток на молекулярном уровне, приводя к их синтетической и локальной регуляторной дисфункции [15]. Выброс ионов Ni из подложки сплава NiTi вызывает серьезные опасения по поводу безопасного использования NiTi в качестве материала для изготовления имплантатов из-за опасности развития аллергических реакций и цитотоксического эффекта, затрудняющих процесс биоинтеграции. Именно этот эффект во многом определяет развитие осложнений после имплантации внутрисосудистых стентов: воспалительной гиперплазии неоинтимы, кальциноза, атеросклеротического поражения и тромбоза стентов [12]. Дополнительным фактором, усугубляющим механическую устойчивость внутрисосудистых имплантов, являются их сложная структура (гибридные протезы) или хирургические особенности имплантации (имплантация «стент-в-стент», имплантация в зоне бифуркации сосуда, большая кривизна изгиба сосуда, высокоамплитудный пульсирующий поток и т. д.). Контакт стентовых элементов приводит к развитию гальванической коррозии [16], которая еще больше усиливается из-за постоянного циклического механического воздействия, вызывая развитие фреттинг-коррозии [17]. Известны исследования в области нанесения на титановый сплав a-C:H:SiOx-пленки, по результатам которых установлено, что она более чем в 100 раз снижает плотность распределения тромбоцитов человека в сравнении с необработанной металлической поверхностью. Полученные *in vitro* данные позволяют предполагать существенный атромбогенный потенциал a-C:H:SiOx-покрытий на поверхности устройств, контактирующих с кровью [18] (рис. 3).

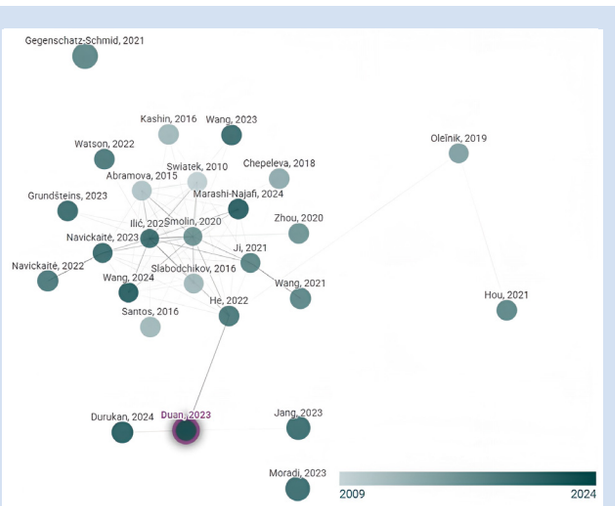


Рисунок 2. Анализ текущего состояния применения покрытий из нитинола
Figure 2. Analysis of current applications of nitinol coatings in medical implants

Фармакологическая модификация поверхностей сердечно-сосудистых имплантатов, включая искусственные клапаны и эндоваскулярные стенты, демонстрирует выраженный протективный эффект на начальных этапах реабилитации. В то же время ограниченная продолжительность действия терапевтических агентов, обусловленная их постепенной эволюцией, приводит к деплеции регуляторных субстанций и экспозиции тромбогенного субстрата [19]. Данный процесс ассоциирован с риском отсроченных осложнений: металлическая основа индуцирует гиперплазию клеток интимы, а замедленная эндотелизация и функциональная незрелость неоэндотелия

по причине медикаментозного воздействия повышают вероятность тромбообразования [20–22]. Клинические наблюдения подтверждают сохраняющуюся актуальность проблемы: частота рестеноза при использовании голометаллических стентов варьирует в диапазоне 16–44%, тогда как для DES-стентов этот показатель составляет 3–20% [23, 24].

Другим направлением модификации изделий является нанесение неорганических покрытий, среди которых выделяют титан, оксид циркония, нитрид титана, сплав кобальта и хрома и др. Эти материалы демонстрируют высокую устойчивость к коррозии, биосовместимость и механическую прочность, что делает их подходящими для медицинского применения [3]. Современные технологии нанесения покрытий, такие как физическое и химическое осаждение, а также нанотехнологические подходы, позволяют создавать покрытия с уникальными свойствами, а использование стабильных неорганических покрытий позволяет избежать развития воспалительного ответа эндотелиоцитов благодаря эффекту барьера, препятствующего высвобождению химических элементов сплавов подложки [25]. Несмотря на это, их эффективность в клинической практике требует дальнейшего изучения.

Технологии нанесения неорганических покрытий

Методы физического осаждения

Физическое осаждение представляет собой процесс нанесения покрытия, при котором материал переносится из паровой или жидкой фазы на подложку без химической реакции. Этот метод основывается на таких механизмах, как испарение, конденсация и распыление материала. Основной принцип заключается в использовании энергии для преобразования материала в паровую фазу, которая затем осаждается на поверхность подложки, формируя тонкий слой. Такой подход позволяет контролировать структуру и толщину покрытия, что имеет важное значение для биомедицинских применений, включая стенты.

Среди основных технологий физического осаждения выделяются метод физического осаждения из паровой фазы (physical vapor deposition, PVD), магнетронное распыление и лазерное осаждение. PVD используется для создания покрытий с высокой адгезией и равномерной толщиной, что особенно важно для медицинских изделий. В то же время магнетронное распыление позволяет наносить покрытия с улучшенными антибактериальными свойствами, что делает его перспективным для применения в биомедицинской инженерии благодаря управляемой бомбардировке ионами на поверхность целевой мишени. Лазерное осаждение (лазерная аблация), в свою очередь, характеризуется точным контролем состава покрытия, возможно локальное нанесение на необходимые участки, что критически важно для обеспечения его функциональности [26].

Методы физического осаждения обладают рядом преимуществ, включая высокую точность нанесения, возможность контролировать толщину и состав покрытия, а также создавать покрытия с улучшенными механическими и биологическими свойствами. Все покрытия имеют развитую фрагментированную структуру, при этом размеры структурного элемента зависят от параметров осаждения. Вместе с тем существуют и ограничения, такие как высокая стоимость оборудования и сложности в обработке сложных геометрических форм [27]. Несмотря на это, физическое осаждение остается одним из наиболее перспективных подходов для создания покрытий на медицинских изделиях, в том числе стентах, благодаря универсальности и эффективности.

Химические методы нанесения

Химические методы нанесения покрытий на стенты основываются на реакциях химического осаждения, в ходе которых на поверхности формируются тонкие пленки. Эти методы включают использование химических реакций для создания покрытий с заданными свойствами, такими как равномерность, адгезия и биосовместимость. Одним из наиболее распространенных методов является химическое осаждение из паровой фазы (chemical vapor deposition, CVD), которое позволяет получать покрытия с высокой степенью равномерности. Этот процесс включает использование газообразных прекурсоров, которые реагируют на поверхности материала, образуя прочное покрытие. Основной принцип химических

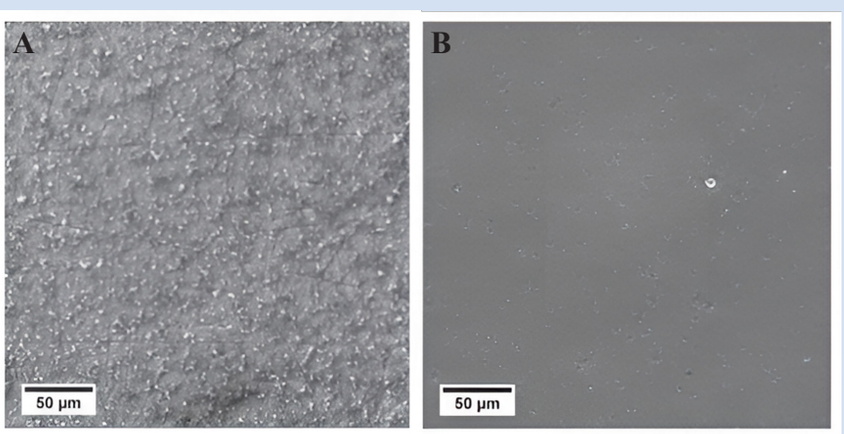


Рисунок 3. СЭМ-изображение конгломератов тромбоцитов и кристаллов солей на поверхности образца титана марки ВТ-6. Шкала 25 мкм (*A*) и 5 мкм (*B*) [18]
Figure 3. SEM image of platelet aggregates and salt crystals on the surface of a titanium sample (grade VT-6). Scale bars: 25 μm (*A*) and 5 μm (*B*) [18]

методов заключается в управлении химическими реакциями для достижения требуемых характеристик покрытия [28].

Различные химические методы нанесения покрытий имеют преимущества и ограничения. Например, метод CVD обеспечивает высокую степень равномерности и прочности покрытий, что делает его предпочтительным для медицинских применений. Электрохимическое осаждение, в свою очередь, позволяет создавать покрытия с улучшенной адгезией и стабильностью, что особенно важно для стентов, работающих в условиях постоянного воздействия крови [29].

Нанотехнологические подходы в покрытии стентов

Нанотехнологии представляют собой инновационный подход к созданию покрытий для стентов, основанный на манипуляции материалами на атомарном и молекулярном уровнях. Основной принцип заключается в точном контроле над структурой и свойствами материалов, что позволяет разрабатывать покрытия с уникальными характеристиками, такими как повышенная адгезия, биосовместимость и устойчивость к коррозии. Эти свойства открывают новые перспективы в повышении эффективности медицинских изделий.

Материалы на основе наночастиц, такие как серебро и золото, активно применяются для создания покрытий стентов. Наночастицы серебра известны своими антибактериальными свойствами, что способствует снижению риска инфекций, связанных с имплантацией стентов. Золотые наночастицы, в свою очередь, демонстрируют способность уменьшать тромбообразование, что подтверждено клиническими исследованиями. Эти уникальные характеристики делают наноматериалы идеальными кандидатами для использования в покрытиях стентов, где требуется сочетание биосовместимости и специфических функциональных свойств [30].

Анализ неорганических материалов для покрытия стентов

Типы неорганических материалов, их физико-химические свойства и биосовместимость

Неорганические покрытия, такие как оксид титана, играют ключевую роль в ингибировании адгезии тромбоцитов благодаря уникальным поверхностным свойствам, препятствующим взаимодействию тромбоцитов с поверхностью стента и, таким образом, снижающим риск тромбоза. Исследования подтверждают, что эти материалы обладают высокой биосовместимостью и устойчивостью к образованию тромботических отложений. При этом функционирование покрытий оксонитрида титана в физиологических условиях сопровождается положительным эффектом – продуцированием монооксида азота, который регулирует и стимулирует расширение сосудов и полых органов [31]. Покрытия на основе фосфатов кальция оказывают значительное влияние на активацию свертывающей системы крови. Эти материалы взаимодействуют с белками плазмы, что уменьшают вероятность запуска каскада свертывания. Таким образом, неорганические покрытия оказывают комплексное влияние на процессы тромбообразования, включая ингибирование адгезии тромбоцитов, снижение активации свертывающей системы, предотвращение гиперплазии интимы и воспалительных реакций. Эти свойства делают их незаменимыми в разработке стентов нового поколения, направленных на снижение риска тромбоза и улучшение клинических исходов.

В области сердечно-сосудистой хирургии для покрытия стентов используются различные неорганические материалы, каждый из которых обладает уникальными свойствами, обеспечивающими их эффективность. Среди них особое внимание уделяется титану (Ti), оксиду циркония (ZrO2), нитриду титана (TiN) и серебру (Ag) [32–34]. Эти материалы выбраны за их биосовместимость, устойчивость к коррозии, механическую прочность и антимикробные свойства. Сравнительный анализ неорганических материалов, используемых для покрытия стентов, демонстрирует их сильные и слабые стороны. Например, титан известен высокой биосовместимостью и долговечностью, что делает его предпочтительным для медицинских имплантатов, обладает высокой устойчивостью к коррозии и биологической инертностью, что минимизирует риск воспалительных реакций [32]. Оксид циркония благодаря химической стабильности и прочности также находит широкое применение, обеспечивает механическую прочность и устойчивость к коррозии, что делает его предпочтительным для долговременных имплантатов. В литературе найдено значительное количество научных трудов, включающих анализ использования нитрида титана в качестве покрытия для стентов. Нитрид титана выделяется низким уровнем тромбообразования [35], а серебро обладает антимикробными свойствами, что снижает риск инфекционных осложнений [33]. Эти материалы благодаря низкой тромбогенности и антимикробным свойствам соответственно помогают снизить риск тромбообразования и инфекционных осложнений.

В поисках оптимального покрытия стент-графтов особое внимание привлекает карбид кремния (SiC). Карбид кремния, особенно аморфный гидрогенизированный SiC, является полупроводником, известным своими антитромбогенными свойствами. Его способность минимизировать осаждение тромбоцитов, лейкоцитов и моноцитов на поверхности стента делает его перспективным вариантом для решения проблемы рестеноза. Исследования *in vitro* показали обнадеживающие результаты, указы-

вающие на потенциал SiC-покрытых стентов в снижении тромботических событий. Однако результаты клинических исследований оказались противоречивыми. В некоторых работах сообщалось об эндотелизации в ходе клинического наблюдения за SiC-покрытыми стентами в течение 6 мес. Другие авторы показали усиление неоинтимальной гиперплазии в тот же период наблюдения для SiC-покрытых стентов, что указывает на менее благоприятные результаты [36]. В клиническом испытании, включающем сравнение SiC-покрытых стентов Biotronik (Германия) со стентами из стали 316L NIR Boston Scientific (США), не выявлено явного превосходства одного типа стентов над другим в отношении серьезных нежелательных коронарных событий за период наблюдения от 8 до 12 нед. [37].

Одним из широко обсуждаемых решений проблемы детерминированной биосовместимости в диапазоне биоинертность/биоактивность является нанесение тонких алмазоподобных углеродных покрытий (diamond-like coating, DLC). В связи с этим исследования кремнеуглеродных покрытий с целью улучшения биоинтеграции внутрисосудистых имплантов представляют как фундаментальный, так и прикладной интерес для сердечно-сосудистой хирургии [38]. DLC-покрытия представляют собой материалы, состоящие из углерода, структура которых сочетает в себе свойства алмаза и графита. Их структура гибридизации атомов углерода – смесь sp3 (тетрагональный алмазный тип кристаллической решетки) и sp2 (тригональный графитовый тип) с аморфным углеродом, твердость 10 по шкале Мооса. Благодаря такой структуре DLC-покрытия обладают высокой твердостью, низким коэффициентом трения и химической инертностью, низкой цитотоксичностью [39] и гемосовместимостью [40], что обеспечивает им исключительную устойчивость к износу и коррозии. Благодаря этим характеристикам DLC-покрытия находят широкое применение в различных областях, включая медицину. В кардиохирургии DLC-покрытия используются благодаря своим уникальным свойствам, включая снижение адгезии тромбоцитов и предотвращение тромбообразования. Исследования показывают, что поверхность стентов, обработанная DLC-покрытиями, демонстрирует значительное уменьшение риска образования тромбов. Известно, что в течение 6 мес. после имплантации рестеноз был выявлен в 11% случаев [25]. С течением накопления опыта применения DLC-покрытия появляются модификации, направленные на ликвидацию недостатков, в частности комбинация с кремнием, титаном и его оксидами [41, 42].

Заключение

Покрытия представляют собой важный инструмент в решении ключевых задач современной медицины. Их способность модифицировать поверхность материалов, улучшая биосовместимость, антитромбогенные свойства и устойчивость к воспалительным реакциям, открывает горизонты для создания медицинских устройств нового поколения. Покрытия на основе фосфатов кальция, диоксида кремния, нитинола с легированием различными элементами, карбида кремния, демонстрируют значительный потенциал в снижении таких осложнений, как рестеноз и тромбоз, за счет контроля взаимодействия материалов с биологическими системами. Однако успех применения неорганических покрытий зависит от комплексного подхода, учитывающего не только их физико-химические свойства, но и биологические реакции in vivo. Несмотря на оптимистичные результаты in vitro, трансляция этих достижений ограничивается вариабельностью ответа тканей, долгосрочной стабильностью покрытий и влиянием на процессы ремоделирования сосудов. Кроме того, вопросы масштабируемости производства и стоимости остаются критическими для широкого внедрения.

Перспективы развития направления связаны с комбинацией неорганических покрытий с биоактивными молекулами (например, антикоагулянтами) для создания гибридных систем с программируемым функционалом. Углубленное изучение механизмов клеточного взаимодействия, а также стандартизация протоколов тестирования in vivo позволят устранить существующие противоречия в данных и оптимизировать дизайн покрытий. В конечном итоге интеграция инженерных и биологических знаний может привести к прорыву в создании материалов, которые не только имитируют естественные ткани, но и активно модулируют восстановительные процессы, в частности неоэндотелизацию с высвобождением NO, что делает неорганические покрытия незаменимым элементом персонализированной медицины будущего.

Несмотря на достигнутые результаты, исследования имеют ограничения. В частности, требуются более детальное изучение взаимодействия покрытий с биологическими системами в долгосрочной перспективе, а также анализ эффективности различных технологий нанесения в реальных клинических условиях. Будущие исследования могут быть направлены на разработку новых материалов с улучшенными характеристиками, интеграцию нанотехнологий и изучение адаптивных покрытий, способных реагировать на изменения в организме.

В заключение можно отметить, что исследование неорганических покрытий стентов в кардиохирургии является важным шагом на пути к улучшению качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Разработка и внедрение эффективных покрытий с учетом их биосовместимости, долговечности и способности предотвращать тромбо-

образование играет ключевую роль в повышении клинической успешности процедур. Остается не менее значимый вопрос – можно ли избежать коррозии нанесением особого покрытия. Дальнейшие исследования в этой области позволят раскрыть новые возможности для совершенствования технологий и улучшения здоровья пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Комментарий авторов

В обзоре литературы обсуждены различные типы неорганических покрытий для стентов. Акцент сделан на сильных и слабых сторонах, рисках рестеноза и тромбообразования в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Результаты современных исследований подчеркивают значимость дальнейших разработок в области создания оптимального покрытия стентов с низкими рисками осложнений.

Конфликт интересов

А.В. Протопопов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.О. Жульков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Сирота заявляет об отсутствии конфликта интересов. Я.М. Смирнов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Гренадёров заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Суровцева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках проекта № 25-15-20002 (соглашение № 25-15-20002 от 21.05.2025 с Российским научным фондом и соглашение № 30-2025-000854 от 21.04.2025 с министерством науки и инновационной политики Новосибирской области).

Информация об авторах

Протопопов Андрей Владимирович, аспирант, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2617-2447

Жульков Максим Олегович, кандидат медицинских наук научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7976-596X

Сирота Дмитрий Андреевич, доктор медицинских наук заведующий научно-исследовательским отделом хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9940-3541

Смирнов Ярослав Максимович, медицинский брат-анестезист отделения анестезиологии и реанимации для взрослого населения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; студент лечебного факультета Института медицины и психологии В. Зельмана

Author Information Form

Protopopov Andrey V., Postgraduate Student, Junior Researcher, Center for Surgery of the Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Institute of Circulation Pathology, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2617-2447

Zhulkov Maxim O., MD, PhD, Researcher, Center for Surgery of the Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Institute of Circulation Pathology, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7976-596X

Sirota Dmitry A., MD, PhD, Head of the Center for Surgery of the Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Institute of Circulation Pathology, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; Associate Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” Ministry of Healthcare of the Russian Federation Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9940-3541

Smirnov Yaroslav M., Anesthesia Nurse, Department of Anesthesiology and Intensive Care for Adult Patients, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; Medical Student, Faculty of Medicine, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk National Research State

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-2435-9868

Гренадёров Александр Сергеевич, доктор технических наук старший научный сотрудник лаборатории прикладной электроники, заместитель директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт сильноточной электроники» Сибирского отделения Российской академии наук, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6013-0200

Суровцева Мария Александровна, кандидат медицинских наук лаборант лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии института экспериментальной биологии и медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4752-988X

Grenadyorov Alexander S., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Applied Electronics, Deputy Director for Research, Federal State Budgetary Institution of Science “Institute of High Current Electronics” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6013-0200

Surovtseva Maria A., MD, PhD, Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Surgery and Morphology, Institute of Experimental Biology and Medicine, Federal State Budgetary Institution “Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4752-988X

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vaduganathan M., Mensah G.A., Turco J.V., Fuster V., Roth G.A. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. J Am Coll Cardiol. 2022;80(25):2361-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005.

2. Ahadi F., Azadi M., Biglari M, Bodaghi M., Khaleghian A. Evaluation of coronary stents: A review of types, materials, processing techniques, design, and problems. Heliyon. 2023;9(2):e13575. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13575.

3. Scafa Udriște A., Niculescu A.G., Grumezescu A.M., Bădilă E. Cardiovascular Stents: A Review of Past, Current, and Emerging Devices. Materials (Basel). 2021;14(10):2498. doi: 10.3390/ma14102498.

4. Wassif, H., Welt, F. G. P. Restenosis of Stented Coronary Arteries. SCAI Interventional Cardiology Board Review: Second Edition, 2023. 10–15. https://doi.org/10.3109/9780203213810-14

5. Yigit, O., Topuz, M., Dikici, B. Multifunctional coatings for biomedical applications. In: Multi-Scale and Multifunctional Coatings and Interfaces for Tribological Contacts. Behera A., Saxena K.K., Rajak D.K., Sehgal S. Eds. London: CRC Press. 2025. 217–244. https://doi.org/10.1201/9781032635347-14

6. Takeda M., Shiba N. Non-invasive recanalization of first-generation sirolimus-eluting stent thrombosis due to stent fracture and coronary artery aneurysm after clopidogrel treatment 15 years after implantation. J Cardiol Cases. 2024;29(5):209-213. doi: 10.1016/j.jccase.2024.01.004.

7. Serruys P. W., Kutryk M. J. B., Ong A. T. L. Coronary-artery stents. N Engl J Med. 2006; 354(5): 483–495. doi:10.1056/NEJMRA051091

8.Ong A.T., McFadden E.P., Regar E., de Jaegere P.P., van Domburg R.T., Serruys P.W. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. J Am Coll Cardiol. 2005;45(12):2088-92. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.086.

9. Togni M., Windecker S., Cocchia R., Wenaweser P., Cook S., Billinger M., Meier B., Hess O.M. Sirolimus-eluting stents associated with paradoxic coronary vasoconstriction. J Am Coll Cardiol. 2005;46(2):231-6. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.062.

10. Udriște A.S., Burdușel A.C., Niculescu A.G., Rădulescu M., Grumezescu A.M. Coatings for Cardiovascular Stents-An Up-to-Date Review. Int J Mol Sci. 2024;25(2):1078. doi: 10.3390/ijms25021078.

11. Chen Y., Chen Z., Zheng Z., Xia Y. Bio-inspired

nanocomposite coatings on orthodontic archwires with corrosion resistant and antibacterial properties. Front Bioeng Biotechnol. 2023;11:1272527. doi: 10.3389/fbioe.2023.1272527.

12. Zhao Y., Wang Z., Bai L., Zhao F., Liu S., Liu Y., Yao X., Hang R. Regulation of endothelial functionality through direct and immunomodulatory effects by Ni-Ti-O nanospindles on NiTi alloy. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2021;123:112007. doi: 10.1016/j.msec.2021.112007.

13. Dulski M., Gawecki R., Sułowicz S., Cichomski M., Kazek-Kęsik A., Wala M., Leśniak-Ziółkowska K., Simka W., Mrozek-Wilczkiewicz A., Gawęda M., Sitarz M., Dudek K. Key Properties of a Bioactive Ag-SiO2/TiO2 Coating on NiTi Shape Memory Alloy as Necessary at the Development of a New Class of Biomedical Materials. Int J Mol Sci. 2021;22(2):507. doi: 10.3390/ijms22020507.

14. Dudek K., Dulski M., Łosiewicz B. Functionalization of the NiTi Shape Memory Alloy Surface by HAp/SiO2/Ag Hybrid Coatings Formed on SiO2-TiO2 Glass Interlayer. Materials (Basel). 2020;13(7):1648. doi: 10.3390/ma13071648.

15. Li P., Liang F., Wang L., Jin D., Shang Y., Liu X., Pan Y., Yuan J., Shen J., Yin M. Bilayer vascular grafts with on-demand NO and H2S release capabilities. Bioact Mater. 2023;31:38-52. doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.07.020.

16. Høl P.J., Gjerdet N.R., Jonung T. Corrosion and metal release from overlapping arterial stents under mechanical and electrochemical stress - An experimental study. J Mech Behav Biomed Mater. 2019;93:31-35. doi: 10.1016/j.jmbbm.2019.02.001.

17. Zhang B., Hu Y., Du H., Han S., Ren L., Cheng H., Wang Y., Gao X. et al. Tissue engineering strategies for spiral ganglion neuron protection and regeneration. J Nanobiotechnology. 2024;22(1):458. doi: 10.1186/s12951-024-02742-8.

18. Жульков М.О., Гренадёров А.С., Корнеев Д.С., Агаева Х.А., Чернявский А.М., Хлусов И.А. Исследование реакции тромбоцитов на a-C:H:SiOx покрытие, полученное методом плазмохимического осаждения с использованием импульсного биполярного смещения. Бюллетень сибирской медицины. 2020; 19 (3): 15-21. doi:10.20538/1682-0363-2020-3-15-21.

19. Tatami Y., Tanaka A., Ohashi T., Kubota R., Kaneko S., Shinoda M., Uemura Y., Takagi K. et al.; N-registry investigators. Clinical features, future cardiac events, and prognostic factors following percutaneous coronary intervention in young female patients. Heart Vessels. 2024;39(6):505-513. doi: 10.1007/s00380-024-02369-7.

20. Grenadyorov A. S., Solovyev Oskomov K. V., Yakovlev E. V., Zhulkov M. O. AISI 316L stainless steel modification by surface alloy and a-C:H:SiOx coating synthesis. Vacuum. 2022;204: 111369. doi:10.1016/J.VACUUM.2022.111369

21. Khlusov I.A., Grenadyorov A.S., Solovyev A.A., Semenov V.A., Zhulkov M.O., Sirota D.A., Chernyavskiy A.M., Poveshchenko O.V., Surovtseva M.A., Kim I.I., Bondarenko N.A., Semin V.O. Endothelial Cell Behavior and Nitric Oxide Production on a-C:H:SiOx-Coated Ti-6Al-4V Substrate. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6675. doi: 10.3390/ijms24076675.

22. Grenadyorov A. S., Solovyev Ivanova N. M., Zhulkov M. O., Chernyavskiy A. M., Malashchenko V. V., Khlusov, I. A. Enhancement of the adhesive strength of antithrombogenic and hemocompatible a-C:H:SiOx films to polypropylene. Surface and Coatings Technology.2020;399:126132. doi:10.1016/J.SURFCOAT.2020.126132

23. Bajeu I.T., Niculescu A.G., Scafa-Udriște A., Andronescu E. Intrastent Restenosis: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2024;25(3):1715. doi: 10.3390/ijms25031715.

24. Anderson D.E.J., Le H.H., Vu H., Johnson J., Aslan J.E., Goldman J., Hinds M.T. Thrombogenicity of biodegradable metals. Bioact Mater. 2024;38:411-421. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.05.002.

25. Khlusov I.A., Grenadyorov A.S., Solovyev A.A., Semenov V.A., Zhulkov M.O., Sirota D.A., Chernyavskiy A.M., Poveshchenko O.V., Surovtseva M.A., Kim I.I., Bondarenko N.A., Semin V.O. Endothelial Cell Behavior and Nitric Oxide Production on a-C:H:SiOx-Coated Ti-6Al-4V Substrate. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6675. doi: 10.3390/ijms24076675.

26. Beshchasna N., Saqib M., Kraskiewicz H., Wasyluk Ł., Kuzmin O., Duta O.C., Ficai D., Ghizdavet Z. et al. Recent Advances in Manufacturing Innovative Stents. Pharmaceutics. 2020;12(4):349. doi: 10.3390/pharmaceutics12040349.

27. Makhlouf A. S. H. Current and advanced coating technologies for industrial applications. Nanocoatings and Ultra-Thin Films. 2011:3–23. doi:10.1533/9780857094902.1.3

28. Ahadi F., Azadi M., Biglari M., Bodaghi M., Khaleghian A. Evaluation of coronary stents: A review of types, materials, processing techniques, design, and problems. Heliyon. 2023;9(2):e13575. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13575.

29. Ермакова Т.А., Фомичев В.Т., Мордвинкин Д.В. Создание лекарственных покрытий медицинских артериальных стентов электрохимическим методом. NBI-technologies. 2022;16 (1): 27-32. doi:10.15688/NBПVJVOLSU.2022.1.5

30. Carvalho I., Dias N., Henriques M., Calderon V.S., Ferreira P., Cavaleiro A., Carvalho S. Antibacterial Effects of Bimetallic Clusters Incorporated in Amorphous Carbon for Stent Application. ACS Appl Mater Interfaces. 2020;12(22):24555-24563. doi: 10.1021/acsami.0c02821.

31. Бойцова Е.Л., Леонова Л.А., Пустовалова А.А. Допинированые азотом нанопленки диоксида титана для медицинского применения. Известия высших учебных заведений. Серия «Химия и химическая технология». 2020; 63(3): 54-59. doi:10.6060/ivkkt.20206303.6087

32. Windecker S., Billinger M., Hess O.M. Stent coating with titanium-nitride-oxide for prevention of restenosis. EuroIntervention. 2006;2(2):146-8.

33. Czollner L., Papaplioura E., Linder T., Liu R., Li Y., Atanasov A. G., Dirsch V. M., Schnürch M., Mihovilovic M. D. A silver-coated copper wire as inexpensive drug eluting stent model: determination of the relative releasing properties of leoligin and derivatives. Monatsh Chem. 2023;154(12): 1317–1326. doi:10.1007/S00706-020-02677-4.

34. Mikhalovska L., Chorna N., Lazarenko O., Haworth P., Sudre A., Mikhalovsky S. Inorganic coatings for cardiovascular stents: In vitro and in vivo studies. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2011;96(2):333-41. doi: 10.1002/jbm.b.31772.

35. Raikar A.S., Priya S., Bhilegaonkar S.P., Somnache S.N., Kalaskar D.M. Surface Engineering of Bioactive Coatings for Improved Stent Hemocompatibility: A Comprehensive Review. Materials. 2023; 16(21):6940. doi:10.3390/ma16216940

36. Tanajura L.F., Sousa J.E., Sousa A.G., Abizaid A., Paula J.E., Albertal M., Feres F., Mattos L.A., Staico R., Pinto I.M. Estudo prospectivo e randomizado de pacientes tratados com e sem stents revestidos com carbeto de silício amorfo para a prevenção da reestenose coronariana. Avaliação ultrasonográfica [Randomized intravascular ultrasound comparison between endoprostheses with and without amorphous silicon-carbide]. Arq Bras Cardiol. 2004;83 Spec No:59-63. (Portuguese).

37. Mani G., Feldman M.D., Patel D., Agrawal C.M. Coronary stents: a materials perspective. Biomaterials. 2007;28(9):1689-710. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.11.042.

38. Biswas H. S., Datta J., Mandal P., Poddar S., Kundu A. K., Saha I. Optimized study of the annealing effect on the electrical and structural properties of HDLC thin-films. RSC Adv. 2022; 12(46): 29805–29812. doi:10.1039/D2RA06255K.

39. Roy A., Bennett A., Pruitt L. Feasibility of using diamond-like carbon films in total joint replacements: a review. J Mater Sci Mater Med. 2024;35(1):47. doi: 10.1007/s10856-024-06814-x.

40. Ahmed Baduruthamal Z., Mohammed A.S., Kumar A.M., Hussein M.A., Al-Aqeeli N. Tribological and Electrochemical Characterization of UHMWPE Hybrid Nanocomposite Coating for Biomedical Applications. Materials (Basel). 2019;12(22):3665. doi: 10.3390/ma12223665.

41. Khlusov I.A., Grenadyorov A.S., Solovyev A.A.,

Semenov V.A., Zhulkov M.O., Sirota D.A., Chernyavskiy A.M., Poveshchenko O.V., Surovtseva M.A., Kim I.I., Bondarenko N.A., Semin V.O. Endothelial Cell Behavior and Nitric Oxide Production on a-C:H:SiOx-Coated Ti-6Al-4V Substrate. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6675. doi: 10.3390/ijms24076675.

42. Grenadyorov A.S., Solovyev A.A., Oskomov K.V., Semenov V.A., Zhulkov M.O., Sirota D.A., Chernyavskiy A.M., Karmadonova N.A. et al. Morphofunctional reaction of leukocytes and platelets in in vitro contact with a-C:H:SiOx -coated Ti-6Al-4V substrate. J Biomed Mater Res A. 2023;111(3):309-321. doi: 10.1002/jbm.a.37470.

REFERENCES

1. Vaduganathan M., Mensah G.A., Turco J.V., Fuster V., Roth G.A. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. J Am Coll Cardiol. 2022;80(25):2361-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005.

2. Ahadi F., Azadi M., Biglari M, Bodaghi M., Khaleghian A. Evaluation of coronary stents: A review of types, materials, processing techniques, design, and problems. Heliyon. 2023;9(2):e13575. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13575.

3. Scafa Udriște A., Niculescu A.G., Grumezescu A.M., Bădilă E. Cardiovascular Stents: A Review of Past, Current, and Emerging Devices. Materials (Basel). 2021;14(10):2498. doi: 10.3390/ma14102498.

4. Wassif, H., Welt, F. G. P. Restenosis of Stented Coronary Arteries. SCAI Interventional Cardiology Board Review: Second Edition, 2023. 10–15. https://doi.org/10.3109/9780203213810-14

5. Yigit, O., Topuz, M., Dikici, B. Multifunctional coatings for biomedical applications. In: Multi-Scale and Multifunctional Coatings and Interfaces for Tribological Contacts. Behera A., Saxena K.K., Rajak D.K., Sehgal S. Eds. London: CRC Press. 2025. 217–244. https://doi.org/10.1201/9781032635347-14

6. Takeda M., Shiba N. Non-invasive recanalization of first-generation sirolimus-eluting stent thrombosis due to stent fracture and coronary artery aneurysm after clopidogrel treatment 15 years after implantation. J Cardiol Cases. 2024;29(5):209-213. doi: 10.1016/j.jccase.2024.01.004.

7. Serruys P. W., Kutryk M. J. B., Ong A. T. L. Coronary-artery stents. N Engl J Med. 2006; 354(5): 483–495. doi:10.1056/NEJMRA051091

8.Ong A.T., McFadden E.P., Regar E., de Jaegere P.P., van Domburg R.T., Serruys P.W. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. J Am Coll Cardiol. 2005;45(12):2088-92. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.086.

9. Togni M., Windecker S., Cocchia R., Wenaweser P., Cook S., Billinger M., Meier B., Hess O.M. Sirolimus-eluting stents associated with paradoxic coronary vasoconstriction. J Am Coll Cardiol. 2005;46(2):231-6. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.062.

10. Udriște A.S., Burdușel A.C., Niculescu A.G., Rădulescu M., Grumezescu A.M. Coatings for Cardiovascular Stents-An Up-to-Date Review. Int J Mol Sci. 2024;25(2):1078. doi: 10.3390/ijms25021078.

11. Chen Y., Chen Z., Zheng Z., Xia Y. Bio-inspired nanocomposite coatings on orthodontic archwires with corrosion resistant and antibacterial properties. Front Bioeng Biotechnol. 2023;11:1272527. doi: 10.3389/fbioe.2023.1272527.

12. Zhao Y., Wang Z., Bai L., Zhao F., Liu S., Liu Y., Yao X., Hang R. Regulation of endothelial functionality through direct and immunomodulatory effects by Ni-Ti-O nanospindles on NiTi alloy. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2021;123:112007. doi: 10.1016/j.msec.2021.112007.

13. Dulski M., Gawecki R., Sułowicz S., Cichomski M., Kazek-Kęsik A., Wala M., Leśniak-Ziółkowska K., Simka W., Mrozek-Wilczkiewicz A., Gawęda M., Sitarz M., Dudek K. Key Properties of a Bioactive Ag-SiO2/TiO2 Coating on NiTi Shape Memory Alloy as Necessary at the Development of a New Class of Biomedical Materials. Int J Mol Sci. 2021;22(2):507. doi: 10.3390/ijms22020507.

14. Dudek K., Dulski M., Łosiewicz B. Functionalization of the NiTi Shape Memory Alloy Surface by HAp/SiO2/Ag Hybrid Coatings Formed on SiO2-TiO2 Glass Interlayer. Materials (Basel). 2020;13(7):1648. doi: 10.3390/ma13071648.

15. Li P., Liang F., Wang L., Jin D., Shang Y., Liu X., Pan Y., Yuan J., Shen J., Yin M. Bilayer vascular grafts with on-demand NO and H2S release capabilities. Bioact Mater. 2023;31:38-52. doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.07.020.

16. Høl P.J., Gjerdet N.R., Jonung T. Corrosion and metal release from overlapping arterial stents under mechanical and electrochemical stress - An experimental study. J Mech Behav Biomed Mater. 2019;93:31-35. doi: 10.1016/j.jmbbm.2019.02.001.

17. Zhang B., Hu Y., Du H., Han S., Ren L., Cheng H., Wang Y., Gao X. et al. Tissue engineering strategies for spiral ganglion neuron protection and regeneration. J Nanobiotechnology. 2024;22(1):458. doi: 10.1186/s12951-024-02742-8.

18. Zhulkov M.O., Grenadyorov A.S., Korneev D.S., Agaeva H.A., Chernyavsky A.M., Khlusov I.A. The study of platelet reaction on a-C:H:SiOx coatings obtained via plasma enhanced chemical vapor deposition with bipolar bias voltage. Bulletin of Siberian Medicine. 2020; 19 (3): 15–21. doi:10.20538/1682-0363- 2020-3-15-21. (In Russian)

19. Tatami Y., Tanaka A., Ohashi T., Kubota R., Kaneko S., Shinoda M., Uemura Y., Takagi K. et al.; N-registry investigators. Clinical features, future cardiac events, and prognostic factors following percutaneous coronary intervention in young female patients. Heart Vessels. 2024;39(6):505-513. doi: 10.1007/s00380-024-02369-7.

20. Grenadyorov A. S., Solovyev Oskomov K. V., Yakovlev E. V., Zhulkov M. O. AISI 316L stainless steel modification by surface alloy and a-C:H:SiOx coating synthesis. Vacuum. 2022;204: 111369. doi:10.1016/J.VACUUM.2022.111369

21. Khlusov I.A., Grenadyorov A.S., Solovyev A.A., Semenov V.A., Zhulkov M.O., Sirota D.A., Chernyavskiy A.M., Poveshchenko O.V., Surovtseva M.A., Kim I.I., Bondarenko N.A., Semin V.O. Endothelial Cell Behavior and Nitric Oxide Production on a-C:H:SiOx-Coated Ti-6Al-4V Substrate. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6675. doi: 10.3390/ijms24076675.

22. Grenadyorov A. S., Solovyev Ivanova N. M., Zhulkov M. O., Chernyavskiy A. M., Malashchenko V. V., Khlusov, I. A. Enhancement of the adhesive strength of antithrombogenic and hemocompatible a-C:H:SiOx films to polypropylene. Surface and Coatings Technology.2020;399:126132. doi:10.1016/J.SURFCOAT.2020.126132

23. Bajeu I.T., Niculescu A.G., Scafa-Udriște A., Andronescu E. Intrastent Restenosis: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2024;25(3):1715. doi: 10.3390/ijms25031715.

24. Anderson D.E.J., Le H.H., Vu H., Johnson J., Aslan J.E., Goldman J., Hinds M.T. Thrombogenicity of biodegradable metals. Bioact Mater. 2024;38:411-421. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.05.002.

25. Khlusov I.A., Grenadyorov A.S., Solovyev A.A., Semenov V.A., Zhulkov M.O., Sirota D.A., Chernyavskiy A.M., Poveshchenko O.V., Surovtseva M.A., Kim I.I., Bondarenko N.A., Semin V.O. Endothelial Cell Behavior and Nitric Oxide Production on a-C:H:SiOx-Coated Ti-6Al-4V Substrate. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6675. doi: 10.3390/ijms24076675.

26. Beshchasna N., Saqib M., Kraskiewicz H., Wasyluk Ł., Kuzmin O., Duta O.C., Ficai D., Ghizdavet Z. et al. Recent Advances in Manufacturing Innovative Stents. Pharmaceutics. 2020;12(4):349. doi: 10.3390/pharmaceutics12040349.

27. Makhlouf A. S. H. Current and advanced coating technologies for industrial applications. Nanocoatings and Ultra-Thin Films. 2011:3–23. doi:10.1533/9780857094902.1.3

28. Ahadi F., Azadi M., Biglari M., Bodaghi M., Khaleghian A. Evaluation of coronary stents: A review of types, materials,

processing techniques, design, and problems. Heliyon. 2023;9(2):e13575. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13575.

29. Ermakova T.A., Fomichev V.T., Mordvinkin D.V. Sozdanie lekarstvennyh pokrytij medicinskih arterial'nyh stentov jelektrohimicheskim metodom. NBI-technologies. 2022;16 (1): 27-32. doi:10.15688/NBPVJVOLSU.2022.1.5 (In Russian)

30. Carvalho I., Dias N., Henriques M., Calderon V.S., Ferreira P., Cavaleiro A., Carvalho S. Antibacterial Effects of Bimetallic Clusters Incorporated in Amorphous Carbon for Stent Application. ACS Appl Mater Interfaces. 2020;12(22):24555-24563. doi: 10.1021/acsami.0c02821.

31. Boytsova E. L., Leonova L. A., Pustovalova, A. A. Nitrogen-doped titanium dioxide nanofilms for medical application. Izv.Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol. 2020;. 63(3): 54–59. doi:10.6060/IVKKT.20206303.6087 (In Russian)

32. Windecker S., Billinger M., Hess O.M. Stent coating with titanium-nitride-oxide for prevention of restenosis. EuroIntervention. 2006;2(2):146-8.

33. Czollner L., Papaplioura E., Linder T., Liu R., Li Y., Atanasov A. G., Dirsch V. M., Schnürch M., Mihovilovic M. D. A silver-coated copper wire as inexpensive drug eluting stent model: determination of the relative releasing properties of leoligin and derivatives. Monatsh Chem. 2023;154(12): 1317–1326. do:10.1007/S00706-020-02677-4.

34. Mikhalovska L., Chorna N., Lazarenko O., Haworth P., Sudre A., Mikhalovsky S. Inorganic coatings for cardiovascular stents: In vitro and in vivo studies. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2011;96(2):333-41. doi: 10.1002/jbm.b.31772.

35. Raikar A.S., Priya S., Bhilegaonkar S.P., Somnache S.N., Kalaskar D.M. Surface Engineering of Bioactive Coatings for Improved Stent Hemocompatibility: A Comprehensive Review. Materials. 2023; 16(21):6940. doi:10.3390/ma16216940

36. Tanajura L.F., Sousa J.E., Sousa A.G., Abizaid A., Paula J.E., Albertal M., Feres F., Mattos L.A., Staico R., Pinto I.M. Estudo prospectivo e randomizado de pacientes tratados com e sem stents revestidos com carbeto de silício amorfo para a prevenção da reestenose coronariana. Avaliação ultra-sonográfica [Randomized intravascular ultrasound comparison between endoprostheses with and without amorphous silicon-carbide]. Arq Bras Cardiol. 2004;83 Spec No:59-63. (Portuguese).

37. Mani G., Feldman M.D., Patel D., Agrawal C.M. Coronary stents: a materials perspective. Biomaterials. 2007;28(9):1689-710. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.11.042.

38. Biswas H. S., Datta J., Mandal P., Poddar S., Kundu A. K., Saha I. Optimized study of the annealing effect on the electrical and structural properties of HDLC thin-films. RSC Adv. 2022; 12(46): 29805–29812. doi:10.1039/D2RA06255K.

39. Roy A., Bennett A., Pruitt L. Feasibility of using diamond-like carbon films in total joint replacements: a review. J Mater Sci Mater Med. 2024;35(1):47. doi: 10.1007/s10856-024-06814-x.

40. Ahmed Baduruthamal Z., Mohammed A.S., Kumar A.M., Hussein M.A., Al-Aqeeli N. Tribological and Electrochemical Characterization of UHMWPE Hybrid Nanocomposite Coating for Biomedical Applications. Materials (Basel). 2019;12(22):3665. doi: 10.3390/ma12223665.

41. Khlusov I.A., Grenadyorov A.S., Solovyev A.A., Semenov V.A., Zhulkov M.O., Sirota D.A., Chernyavskiy A.M., Poveshchenko O.V., Surovtseva M.A., Kim I.I., Bondarenko N.A., Semin V.O. Endothelial Cell Behavior and Nitric Oxide Production on a-C:H:SiOx-Coated Ti-6Al-4V Substrate. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6675. doi: 10.3390/ijms24076675.

42. Grenadyorov A.S., Solovyev A.A., Oskomov K.V., Semenov V.A., Zhulkov M.O., Sirota D.A., Chernyavskiy A.M., Karmadonova N.A. et al. Morphofunctional reaction of leukocytes and platelets in in vitro contact with a-C:H:SiOx -coated Ti-6Al-4V substrate. J Biomed Mater Res A. 2023;111(3):309-321. doi: 10.1002/jbm.a.37470.

Для цитирования: *Протопопов А.В., Жульков М.О., Сирота Д.А., Смирнов Я.М., Гренадёров А.С., Суровцева М.А. Неорганическое покрытие имплантов в сердечно-сосудистой хирургии: текущее состояние проблемы (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 192-202. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-192-202*

To cite: *Protopopov A.V., Zhulkov M.O., Sirota D.A., Smirnov Ya.M., Grenadyorov A.S., Surovtseva M.A. Inorganic coatings for implants in cardiovascular surgery: current state of the art (a review article). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 192-202. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-192-202*

УДК 611.12
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-203-212
ONLINE

ОСЛОЖНЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ИМПЛАНТАЦИИ СТЕНТГРАФТОВ: ДВА ПОДХОДА К КОРРЕКЦИИ ЭНДОЛИКОВ И ИНФЕКЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГОМОГРАФТОВ

Р.Н. Комаров, М.И. Ткачёв, И.Д. Гайлаев, Г.А. Варламов, Д.В. Манаширова, Е.Д. Чуков, А.С. Бойко, А.С. Островская, А.С. Артеменко, Н.М. Веселов

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

• Настоящее исследование вносит значительный вклад в область эндоваскулярного лечения аневризм аорты. Проанализированы два подхода к коррекции таких осложнений, как эндолики и инфекции стент-графтов. Впервые описан случай использования криосохраненных гомографтов при инфекциях стент-графтов, что способствовало снижению риска повторных инфекций и улучшению долгосрочных результатов лечения. Подчеркнута важность своевременной диагностики и индивидуального подхода в лечении осложнений вследствие имплантации стент-графтов.

Резюме

Эндоваскулярное протезирование аорты с использованием стент-графтов считается «золотым стандартом» лечения аневризм, однако может сопровождаться серьезными осложнениями, такими как эндолики и инфекции стент-графта. В настоящей работе представлены два клинических случая. У пациентки 55 лет после имплантации стент-графта был выявлен эндолик I типа, обусловленный неполным прилеганием графта к стенке аорты. Выполнено хирургическое вмешательство с резекцией пораженных участков и протезированием дуги аорты и ветвей. Во втором случае у мужчины 61 года развилась инфекция стент-графта после эндоваскулярного лечения аневризмы грудной аорты. Проведено удаление инфицированного графта и протезирование с использованием криосохраненного гомографта, что позволило минимизировать риск повторного инфицирования. В обоих случаях операции прошли успешно, послеоперационный период протекал без осложнений. Представленные примеры демонстрируют важность своевременной диагностики и индивидуального подхода к лечению осложнений, обусловленных эндоваскулярным протезированием аорты, включая использование гомографтов при инфекциях как эффективного метода профилактики рецидива.

Ключевые слова Стент-графт • Эндолик • Инфекция • Гомограф • Аневризма аорты

Поступила в редакцию: *19.01.2025;* ***поступила после доработки:*** *15.02.2025;* ***принята к печати:*** *10.03.2025*

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

CORRECTION OF COMPLICATIONS AFTER STENT GRAFT IMPLANTATION: TWO APPROACHES TO THE CORRECTION OF ENDOLEAKS AND INFECTIONS USING HOMOGRAFTS

R.N. Komarov, M.I. Tkachev, I.D. Gailaev, G.A. Varlamov, D.V. Manashirova, E.D. Chukov, A.S. Boyko, A.S. Ostrovskaya, A.S. Artemenko, N.M. Veselov

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

• This study makes a significant contribution to the field of endovascular treatment of aortic aneurysms by examining two approaches to managing complications such as endoleaks and stent graft infections.

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*

For the first time, the use of cryopreserved homografts for treating stent graft infections is presented, demonstrating a reduced risk of recurrent infection and improved long-term outcomes. The study highlights the importance of timely diagnosis and an individualized approach in addressing complications following stent graft implantation.

Abstract

Endovascular aortic repair (EVAR) using stent grafts has become the gold standard in the treatment of aortic aneurysms, significantly reducing surgical invasiveness. However, it may be associated with serious complications such as endoleaks and stent graft infections. This article presents two clinical cases. In the first case, a 55-year-old female patient developed a type I endoleak due to incomplete apposition of the stent graft to the aortic wall. Surgical correction was performed with resection of the affected segments and replacement of the aortic arch and its branches. In the second case, a 61-year-old male developed a stent graft infection following thoracic EVAR. The infected graft was explanted, and a cryopreserved homograft was implanted to reduce the risk of reinfection. Both patients had successful outcomes with an uncomplicated postoperative course. These cases illustrate the importance of timely diagnosis and a personalized approach to managing EVAR complications. The use of homografts in infected fields proved effective in preventing recurrent infection and improving long-term outcomes. Our experience supports the effectiveness of these surgical strategies in complex clinical scenarios requiring individualized treatment.

Keywords Stent graft • Endoleak • Infection • Homograft • Aortic aneurysm

Received: *19.01.2025;* ***received in revised form:*** *15.02.2025;* ***accepted:*** *10.03.2025*

Список сокращений

ИК – искусственное кровообращение
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОСА – общая сонная артерия

Введение

Аневризмы отделов аорты – потенциально жизнеугрожающие заболевания, которые сопровождаются высокой летальностью при разрыве [1]. С увеличением продолжительности жизни также растет количество пациентов с аневризмами восходящего, дуги и нисходящего отделов аорты. Для пациентов с данной патологией благоприятным и менее травматичным способом лечения является малоинвазивное хирургическое вмешательство путем эндопротезирования пораженных участков стент-графтом. Однако данный метод сопряжен с риском потенциальных осложнений, таких как эндолики либо инфицирование стент-графта [2]. Эндолики считаются ахиллесовой пятой эндоваскулярного лечения аневризмы аорты и наиболее распространенным осложнением данной процедуры. Эндолики также способны поддерживать высокое системное кровяное давление в аневризматическом мешке, что потенциально приводит к его разрыву и жизнеугрожающему состоянию для пациента [3].

Инфекция протезов грудной аорты встречается относительно редко (1–3% случаев) [4], ее лечение представляет значительную сложность и сопряжено с высокой заболеваемостью и смертностью (25–75% случаев) [5]. В настоящее время отсутствуют универсальные хирургические рекомендации для борьбы с такими инфекциями. Один из методов лечения включает «открытую» операцию с полным удалением инфицированного графта, тщательной санацией тканей и заменой графта in situ или выполнением обходного шунтирования [6].

Учитывая редкость таких операций, мы считаем важным представить опыт Сеченовского университета в борьбе с подобными осложнениями. В работе продемонстрированы клинические случаи, иллюстрирующие современные методы хирургического вмешательства и результаты лечения.

Хирургическая коррекция эндолика I типа (клинический случай № 1)

В данном разделе описан клинический случай пациентки 55 лет, у которой после эндоваскулярного протезирования нисходящей аорты стент-графтом Ankura с фенестрацией под левую подключичную артерию, а также левой подключичной артерии стент-графтом BeGraft был выявлен эндолик I типа из-за неполного прилегания графта к стенке аорты в области проксимальной шейки аневризмы, что привело к прогрессированию аневризматического процесса. Целью данного раздела было описать эффективность лечения эндоликов I типа путем протезирования восходящего отдела аорты, дуги аорты, брахиоцефального ствола, левой об-

щей сонной артерии и нисходящего отдела аорты через левостороннюю торакотомию. Мы не встретили аналогичных публикаций в мировой литературе за исключением одной, которая частично повторяет нашу методику вмешательства [7].

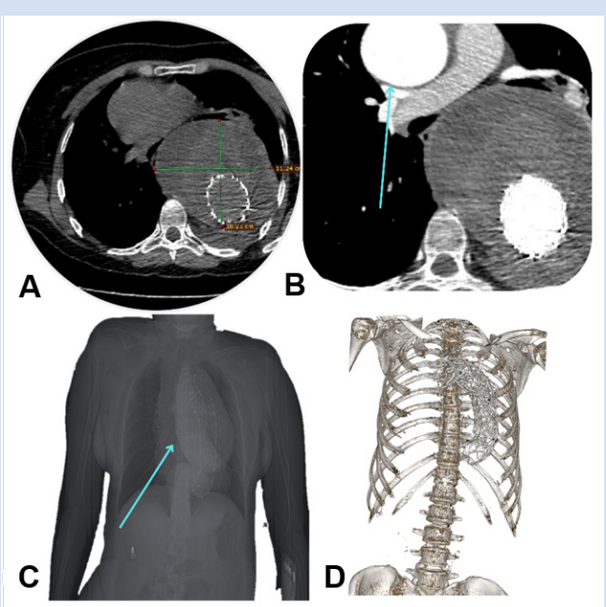
Клиническая картина

Пациентка *В.*, 55 лет, в 2021 г. перенесла эндоваскулярное протезирование нисходящей аорты в связи с аневризмой с использованием стент-графта Ankura с фенестрацией под левую подключичную артерию, а также эндопротезирование левой подключичной артерии стент-графтом BeGraft в 2023 г. В июне 2024 г. пациентка поступила в кардиохирургическое отделение Университетской клиники Сеченовского Университета, предъявляя жалобы на выраженную слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, охриплость голоса, боли в левом боку и ощущение сухости во рту.

При обследовании по результатам компьютерной томографии помимо прогрессирования аневризмы нисходящей аорты в связи с эндоликом I типа выявлена аневризма дуги и восходящей аорты (*рисунок*). При физикальном обследовании общие показатели без отклонений, выслушивание легких не показало патологических шумов, дыхание везикулярное.

Диагностические тесты

Результаты лабораторных исследований находились в пределах нормы. По данным электрокардиографии синусовый ритм с частотой 88 уд/мин, с отклонением электрической оси сердца влево. По данным эхокардиографии отмечено расширение восходящего отдела аорты, при этом полости сердца не увеличены. Систолическая функция левого желудочка сохранена, фракция выброса составила 65%. Регургитация митрального, трикуспидального и аортального клапанов I степени. Также зафиксирована легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 33 мм рт. ст.). По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ-панаортография) выявлена парааортальная гематома грудного отдела аорты на уровне протеза размером 112 × 102 × 155 мм с признаками затекания контрастного препарата за пределы стенки аорты на уровне дуги. Диаметр восходящей аорты достигал 48 мм, дуги – 41 мм, нисходящего отдела – 38 мм. В наддиафрагмальном отделе аорты наблюдался S-образный изгиб под острым углом. Брюшной отдел аорты в супраренальной части имел диаметр 32 мм, в инфраренальной – 27 мм. Таким образом, диагноз подтвердил развитие эндолика I типа из-за неполного прилегания графта к стенке аорты в области проксимальной шейки аневризмы, что привело к образованию парааортальной гематомы и прогрессированию аневризматического процесса.



Эндолик I типа
Примечание: *А – размеры аневризмы; В – аневризма дуги и восходящей аорты (обозначена стрелкой); С – аневризма по данным КТ (обозначена стрелкой); D – позиция стент-графта после TEVAR (thoracic endovascular aortic repair).*

Illustrations of the patient with a Type I endoleak
Note: *A – Progression of the aneurysm; B – Aneurysm of the aortic arch and ascending aorta (indicated by the arrow); C – Aneurysm according to CT data (indicated by the arrow); D – Positioning of the stent graft after TEVAR (Thoracic endovascular aortic repair).*

По завершении диагностического поиска нами определен объем оперативного вмешательства: резекция аневризмы грудного отдела аорты, удаление стент-графта, протезирование восходящего отдела и дуги аорты, брахиоцефального ствола, левой общей сонной артерии и нисходящего отдела аорты. Как правило, такие объемные вмешательства выполняют в два этапа: первый подразумевает протезирование восходящего отдела и дуги аорты, второй же выполняется после интервала для восстановления и требует замены нисходящей грудной аорты. Однако данный подход имеет высокий риск осложнений благодаря двухэтапному периоду восстановления, и многие пациенты не завершают второй этап из-за сопутствующего статуса после первого этапа. По этой причине нашей кардиохирургической бригадой была выбрана тактика одноэтапной операции через левостороннюю торакотомию, что значительно снизило риски периоперационных осложнений.

Хирургическая техника

Данная операция была проведена в условиях искусственного кровообращения (ИК), подключенного периферическим методом, для этого были выделены и заканюлированы общая бедренная артерия и вена. Далее выполнена левосторонняя торакотомия. При ревизии обнаружено, что 2/3 плевральной полости занимала аневризма нисходящего отдела грудной аорты. Проведена мобилизация дуги и восходящего отдела аорты, принято решение о проте-

зировании восходящего отдела, дуги и нисходящего отдела аорты. Затем осуществлено охлаждение пациентки до 26 °С. После достижения целевого показателя температуры был установлен дренаж левого желудочка через левую верхнюю легочную вену. Следующим этапом являлась установка плегической канюли в корень аорты, после чего были наложены зажимы на восходящий отдел аорты и начата неселективная кардиоплегия по Калафиоре. После остановки сердца восходящий отдел аорты был отсечен. Проведено пережатие левой общей сонной артерии (ОСА), при котором не отмечено снижения оксигенации в головном мозге, после чего левая ОСА была перевязана в устье и отсечена. Сформирован анастомоз синтетического протеза и левой ОСА по типу «конец в конец» непрерывным обвивным швом нитью Prolene 5/0. Затем в протез установлена «отводка» от ИК. После произведено пережатие брахиоцефального ствола, которое по данным оксиметрии не привело к снижению оксигенации головного мозга. Затем последовали перевязка и отсечение брахиоцефального ствола – моногемисферальная перфузия головного мозга. Был сформирован анастомоз с синтетическим протезом по типу «конец в конец» непрерывным обвивным швом нитью Prolene 5/0. В протез установлена «отводка» от ИК – бигемисферальная перфузия головного мозга. Наложение дистального зажима аорты не представлялось возможным, что вынудило прибегнуть к циркуляторному аресту. Во время циркуляторного ареста был вскрыт аневризматический мешок, удалены стент-графт и тромботические массы, а также сформирована площадка для дистального анастомоза. После чего стало возможным наложение зажима на аорту над диафрагмой. Затем последовало возобновление работы аппарата ИК и начало согревания. Следом были сформированы дистальный анастомоз синтетического протеза и нисходящего отдела аорты по типу «конец в конец» непрерывным обвивным швом и проксимальный анастомоз восходящего отдела аорты и синтетического протеза по типу «конец в конец» непрерывным обвивным швом. Далее выполнено поочередное соединение левой ОСА и брахиоцефального ствола с многобрашевым протезом по типу «конец в конец» непрерывным обвивным швом. Были произведены тщательный гемостаз и прекращение работы аппарата ИК. Длительность ИК составила 210 мин, длительность ишемии миокарда – 106 мин, время циркуляторного ареста – 7 мин. Кровопотеря составила 750 мл. Во время операции был использован аппарат Cell Saver для активного сбора и реинфузии крови.

Пациентка экстубирована через 8 ч после операции. В условиях ОРиИТ проведена инотропная поддержка добутамином в дозировке до 3,5 мкг/кг/мин. Перевод в палату из отделения реанимации произошел через 65 ч после операции, пациентка в стабильном состоянии. Проведена антибактериальная (цефуроксим), инфузионно-диуретическая терапия. В послеоперационном периоде отмечено скопление жидкости в левой плевральной полости, что потребовало однократной пункции (эвакуировано 800 мл серозно-геморрагического экссудата). Наблюдались эпизоды дыхательной недостаточности, что потребовало перевода в ОРиИТ через 5 дней после операции на 17 ч. В остальном послеоперационный период протекал без особенностей, характеризовался минимальным болевым синдромом в области раны и отсутствием значимых неблагоприятных событий. Раны зажили первичным натяжением. Пациентка выписана на 28-е сут после операции. Субъективно отмечала увеличение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение одышки.

Удаление инфицированного стент-графта и протезирование гомографтом (клинический случай № 2)

В данном разделе описана техника спасательной операции, при которой в случае инфицирования стент-графта выполняется «открытое» вмешательство с удалением инфицированного графта и протезированием пораженного сегмента криоконсервированным гомографтом. Этот метод эффективен при инфекциях клапанов (нативный и протезный эндокардит), что, по нашему мнению, делает его предпочтительным выбором для данного типа осложнений.

Клиническая картина

Пациент *Х.*, 61 года, длительное время страдал от гипертонической болезни, с пиковыми значениями систолического артериального давления до 180 мм рт. ст. В 2006 г. (возрасте 46 лет) перенес инфаркт миокарда, но ангинозные приступы не беспокоили. В ноябре 2018 г. возникли интенсивные боли в грудной клетке, распространившиеся на спину, живот и бедра. Госпитализирован с подозрением на инфаркт миокарда, однако значимого поражения венечных артерий при КАГ не выявлено. Согласно результатам ЭхоКГ и МСКТ диагностировано расслоение аорты III типа без признаков аневризмы, хирургическое вмешательство не потребовалось. В феврале 2019 г. с жалобами на ноющие боли в грудной клетке, животе и общую слабость снова поступил в сосудистое отделение. МСКТ показало расслоение нисходящей аорты с эктазией восходящего отдела аорты. Отказ от операции привел к ухудшению состояния. В сентябре 2019 г. начато этапное эндопротезирование аорты, включавшее имплантацию стент-графта в дугу и нисходящий отдел аорты (Valiant thoracic VAMF38-38x200TE). Операции прошли успешно, после чего

пациент продолжил лечение. Однако спустя 3 мес. после вмешательства отметил повышение температуры тела до 38 °С, слабость, озноб, боли в груди.

Диагностические тесты

Общий анализ крови: уровень гемоглобина составил 124 г/л, скорость оседания эритроцитов – 57 мм/ч, С-реактивный белок – 134,28 мг/л, количество лейкоцитов – 18,3 × 10^9/л, без признаков сдвига лейкоцитарной формулы влево. По данным электрокардиографии синусовый ритм с частотой 86 уд/мин, с отклонением электрической оси сердца влево. При попытке установить причину инфекции возбудитель не был идентифицирован.

При проведении МСКТ в проксимальном отделе нисходящей аорты выявлено осумкованное скопление жидкости и газа размером 10 × 18× 43 мм, характеризующееся горизонтальным уровнем, четко очерченной капсулой толщиной до 6 мм, а также умеренной инфильтрацией окружающей жировой клетчатки. По результатам исследования установлен диагноз «парааортальный абсцесс». С целью лечения начата консервативная антибактериальная терапия, включавшая применение рифампицина и ципрофлоксацина.

На фоне проводимой консервативной антибактериальной терапии отмечена незначительная положительная динамика: снижение скорости оседания эритроцитов до 30 мм/ч, уровня лейкоцитов до 15,6 × 10^9/л, температуры тела до 37 °С. Однако с учетом сохранявшейся угрозы прогрессирования септического процесса принято решение о выполнении хирургического лечения.

Хирургическая техника

Оперативное вмешательство проведено через торакофренолапаротомный с дополнительным одномоментным доступом в левом бедренном треугольнике. Выделены дуга аорты в области отхождения левой общей сонной артерии (ОСА) и левой подключичной артерии. Указанные артерии взяты на держалки. При ревизии установлено, что проксимальная часть стент-графта пальпаторно достигала уровня левой подключичной артерии. Выделена нисходящая грудная аорта до бифуркации. Для улучшения экспозиции выполнена диафрагмотомия, после чего выделены чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия, а также левая и правая почечные артерии. Обнаружено аневризматическое расширение нисходящей аорты до 5 см на всем протяжении. Принято решение о подключении аппарата ИК. На левую общую бедренную артерию наложены кисетные швы, проведена артериальная канюляция. Венозная канюляция через общую бедренную вену. На дугу аорты наложены кисетные швы, выполнена ее канюляция. После наложения зажима на аорту между левой подключичной артерией и левой ОСА произведено вскрытие аневризматического мешка путем продольного рассечения аорты. Аневризматическая полость была заполнена тромботическими массами, которые удалены в ходе тромбэктомии. При ревизии выявлен участок с гнойным содержимым, полость санирована. Из просвета аорты извлечен двухкомпонентный стент-графт. Сформирован проксимальный анастомоз дуги аорты с криоконсервированным гомографтом с использованием нити Prolene 5/0. Анастомоз оценен как состоятельный. Далее выполнен дистальный анастомоз криоконсервированного гомографта с нисходящей грудной аортой выше висцеральных ветвей тем же шовным материалом. После снятия зажима с аорты отмечена отчетливая пульсация гомографта и висцеральных артерий. Производительность аппарата ИК была снижена, выполнена деканюляция общей бедренной артерии и вены справа. Протамин введен для нейтрализации гепарина, аппарат ИК остановлен. При финальной ревизии артерии пульсировали удовлетворительно, гемостаз выполнен тщательно, кровотечение отсутствовало. Диафрагма ушита непрерывным обвивным швом, на ребра наложены четыре проволочных шва, межреберье укреплено тремя полиспастными швами. Установлено семь страховочных дренажей: два для подачи промывочного раствора, два для оттока, а также дренажи в обе плевральные полости и малый таз. Послойно ушиты торакофренолапаротомный доступ и доступ в левый бедренный доступ. Длительность искусственного кровообращения составила 124 мин, ишемии миокарда – 60 мин. Кровопотеря составила 850 мл.

При посеве стент-графта был выявлен возбудитель *Staphylococcus aureus*. В раннем послеоперационном периоде отмечено снижение диуреза до олигоанурии. В целях стимуляции мочеобразования применен фуросемид, однако положительной динамики достигнуто не было. На фоне сохраняющейся анурии наблюдалось прогрессирующее повышение уровня креатинина и калия в крови. В связи с этим принято решение о проведении пролонгированной вено-венозной ультрагемодиафильтрации, что позволило добиться положительного эффекта и стабилизировать состояние пациента.

Перевод в отделение через 3 дня после хирургического вмешательства. В послеоперационном периоде отмечено скопление жидкости в левой плевральной полости, что потребовало двукратной пункции (эвакуировано 650 и 470 мл серозно-геморрагического экссудата). Послеоперационный период в палате протекал без особенностей, характеризовался минимальным болевым синдромом в области раны и отсутствием значимых неблагоприятных событий. Раны зажили первичным натяжением. Пациент выписан на 23-е сут после операции. Субъективно отмечал увеличение толерантности

к физическим нагрузкам и уменьшение одышки. Лабораторные анализы: скорость оседания эритроцитов – 13 мм/ч, С-реактивный белок – 23,47 мг/л, количество лейкоцитов – 7,3 × 10^9/л,

Обсуждение

В настоящее время эндопротезирование выполняется у 70% пациентов с аневризмами брюшной аорты. При поражении грудной аорты частота имплантации стент-графта варьируется в зависимости от возраста: у пациентов младше 65 лет она составляет 25%, а у лиц старшей возрастной группы достигает 45% [8]. Несмотря на то что эндопротезирование считается малоинвазивной процедурой с относительно низким уровнем осложнений, их частота колеблется от 0,4 до 15,1% случаев [9]. Мы рассматриваем коррекцию двух типов осложнений: эндоликов и инфекций, которые могут возникать после эндоваскулярного вмешательства.

TEVAR-процедуры могут осложняться развитием эндоликов у 4–15% пациентов [10]. В большинстве случаев удается провести эндоваскулярную коррекцию этого осложнения, однако в случае неэффективности данного подхода приходится прибегать к «открытым» хирургическим методам [11].

S. Ameli-Renani и соавт. описали стандартные методы лечения эндоликов I типа, включающие баллонную дилатацию и установку расширяемых стентов в шейку аневризмы для обеспечения надежной проксимальной герметизации [12]. В более сложных случаях применяется удлинение эндопротеза на проксимальной части аорты – как самостоятельно, так и в комбинации с трансплантатами. В еще более сложных вариантах лечения используется комбинированный подход с применением технологий FEVAR или BEVAR. Результаты этих методов лечения показали высокий технический успех (95%), однако вероятность повторного возникновения эндолика I типа составляет 9,1%. При этом повторные вмешательства были необходимы только 5,6% пациентов, что подтверждает эффективность выбранных методов в долгосрочной перспективе.

В исследовании S. Langer и соавт. было проанализировано лечение 106 пациентов, прошедших эндоваскулярное протезирование грудной аорты (TEVAR) [3]. Из них 5 пациентам, а также 3 пациентам из других клиник потребовалась конверсия в «открытую» операцию из-за осложнений, включая эндолики типа Ia, ретроградные диссекции типа A и миграцию стент-графта, вызвавшую разрыв ложной аневризмы. Все операции были выполнены с искусственным кровообращением. Шесть пациентов перенесли послеоперационный период без осложнений, в то время как у одного пациента развился некротический холецистит, потребовавший холецистэктомии и продолжительного пребывания в реанимации. Один пациент умер из-за вторичного разрыва, вызванного инфекцией протеза. Средний срок наблюдения составил 14 мес., 7 пациентов остались живыми без признаков рецидива аортальной патологии.

В исследовании J.J. Ricotta сообщается, что эндолики после TEVAR встречаются у 9–38% пациентов, преимущественно типов I и III [13]. В большинстве случаев применен эндоваскулярный метод лечения, при этом лишь 3,6% пациентов требовался переход к «открытому» хирургическому вмешательству. Средний показатель успеха лечения эндоликов составил 85,5%, а общий уровень эндоликов через 30 дней и один год – 10,4 и 9,5% соответственно.

Инфекция стент-графта – одно из самых опасных осложнений эндоваскулярных вмешательств на аорте, уровень встречаемости которого остается неопределенным. В большинстве случаев частота инфицирования составляет около 1% [14].

Согласно данным T.H. Murphy и соавт., несмотря на стабильность частоты инфицирования (0,6% за 11 лет), в абсолютных цифрах количество случаев увеличилось в четыре раза [15]. Инфекция в первые три месяца после установки стент-графта чаще всего свидетельствует о контаминации во время операции, что особенно опасно при наличии уже инфицированной аорты, а также при аортопульмональных и эзофагеальных фистулах или микотических аневризмах. В таких случаях риск инфекционных осложнений может достигать 86%, даже при отсутствии явных признаков сепсиса на момент операции [16].

Согласно современным рекомендациям, с учетом состояния пациента стент-графт должен быть полностью удален не только при его подтвержденной контаминации [17], но и при подозрении на инфекцию, например при необъяснимой лихорадке или септическом состоянии [18]. Это важно, поскольку сохранение инфицированного эндопротеза может привести к высокой летальности, достигающей 70–80% [4], а в случае длительного наблюдения – 100% [19].

Применение гомографтов для коррекции инфицированных стент-графтов является достаточно редким методом. В большинстве случаев в литературе представлены отдельные клинические наблюдения [20, 21], что связано с высокой сложностью процедуры и ограниченной практикой. Несмотря на это, использование гомографтов может быть рассмотрено как альтернатива в специфических клинических ситуациях, когда это необходимо для восстановления непрерывности аорты после удаления инфицированного эндопротеза.

Заключение

Результаты настоящего исследования подтверждают, что эндоваскулярное протезирование аорты с использованием стент-графтов является эффек-

тивной и менее инвазивной альтернативой традиционным хирургическим методам, однако связано с риском серьезных осложнений, таких как эндолики и инфекции стент-графтов. Представленные клинические случаи подчеркивают важность своевременной диагностики и комплексного подхода в лечении осложнений, вызванных имплантацией стент-графтов.

Хирургическая коррекция эндоликов I типа и использование криосохраненных гомографтов при инфекциях показали обнадеживающие результаты в госпитальном периоде, включая снижение риска повторных инфекций и поддержание стабильных послеоперационных показателей. Эти данные указывают на потенциал применения такого подхода, однако необходимо накопление дополнительных данных и проведение дальнейших исследований для оценки отдаленных исходов, что позволит более точно определить долгосрочные результаты и оптимальные методы лечения в подобных случаях.

Таким образом, представленный опыт применения эндоваскулярного протезирования и использования гомографтов является многообещающим, но для более уверенных рекомендаций по широкому внедрению этих методов в клиническую практику требуется дальнейшая валидация через более крупные исследования и длительное наблюдение пациентов.

Конфликт интересов

Р.Н. Комаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.И. Ткачёв заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Д. Гайлаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.А. Варламов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Манаширова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Д. Чуков заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Бойко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Островская заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Артеменко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.М. Веселов 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 доцент 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

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

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 Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-9076-0960

Манаширова Диана Валерьевна, студент 6-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения

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 Healthcare of the Russian Federation, 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 Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2252-7773

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 Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-2168-6547

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 Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-9076-0960

Manashirova Diana V., 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 Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-2592-5685

Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-2592-5685

Чуков Егор Дмитриевич, студент 6-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-9483-3736

Chukov Egor D., 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 Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-9483-3736

Бойко Артемий Сергеевич, студент 6-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-4144-0231

Boyko Artemiy 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 Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-4144-0231

Островская Анастасия Станиславовна, студентка 6-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0007-5864-1678

Ostrovskaya Anastasia 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 Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-5864-1678

Артеменко Артем Сергеевич, студент 6-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-8874-5167

Artemenko Artem 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 Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0001-8874-5167

Веселов Никита Михайлович, студент 6-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0695-9760

Veselov Nikita M., 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 Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0695-9760

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

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

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

ЧЕД – 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

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

GID – 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 analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VNM – 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. Deniz G., Kasımzade F., Ozcınar E., Yazicioglu L., Eryılmaz S. Long-term outcomes of TEVAR for thoracic aortic diseases: a retrospective single-center study. J Cardiothorac Surg. 2024;19(1):405. doi:10.1186/s13019-024-02886-6
2. Awiwi M.O., Kandemirli V.B., Kokash D., Hossain F., Gjoni M., Odisio E., Ocazionez D., Ferguson E., Hanna M., Duran C. Complications of thoracic endovascular aneurysm repair (TEVAR): A pictorial review. Current Problems in Diagnostic Radiology. 2024;53(5):648-661. doi:10.1067/j.cpradiol.2024.05.018
3. Langer S., Mommertz G., Koeppel T.A., Schurink G.W.H., Autschbach R., Jacobs M.J. Surgical correction of failed thoracic endovascular aortic repair. Journal of Vascular Surgery. 2008;47(6):1195-1202. doi:10.1016/j.jvs.2008.01.003
4. Hobbs S.D., Kumar S., Gilling-Smith G.L. Epidemiology and diagnosis of endograft infection. J Cardiovasc Surg (Torino). 2010;51(1):5-14.
5. Бокерия Л.А., Абдулгасанов Р.А., Гасымов Э.Г, Аракелян В.С. Протезная инфекция нисходящего отдела грудной аорты: методы диагностики и лечения. Анналы хирургии. 2019; 24 (5): 307—19. doi: 10.24022/1560-9502-2019-24-5307-319
6. Попов В. А., Коростелев А. Н., Малышенко Е. С., Ревишвили А. Ш. Успешное хирургическое лечение пациента с инфекцией стент-графта, возникшей через 5 лет после эндоваскулярного протезирования аневризмы грудной аорты. Кардиология. 2018;58(4):96–100. doi:10.18087/cardio.2018.4.10115
7. Corvera J.S., Fehrenbacher J.W. Total arch and descending thoracic aortic replacement by left thoracotomy. Ann Thorac Surg. 2012;93(5):1510-1515; discussion 1515-1516. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.01.098
8. Gopaldas R.R., Huh J., Dao T.K., LeMaire S.A., Chu D., Bakaeen F.G., Coselli J.S. Superior nationwide outcomes of endovascular versus open repair for isolated descending thoracic aortic aneurysm in 11,669 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;140(5):1001-1010. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.08.007
9. Nozdrzykowski M., Luehr M., Garbade J., Schmidt A., Leontyev S., Misfeld M., Mohr F.W., Etz C.D. Outcomes of secondary procedures after primary thoracic endovascular aortic repair. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49(3):770-777. doi:10.1093/ejcts/ezv279
10. Makaroun M.S., Dillavou E.D., Wheatley G.H., Cambria R.P. Five-year results of endovascular treatment with the Gore TAG device compared with open repair of thoracic aortic aneurysms. Journal of Vascular Surgery. 2008;47(5):912-918. doi:10.1016/j.jvs.2007.12.006
11. Scurto L., Peluso N., Pascucci F., Sica S., De Nigris F., Filipponi M., Minelli F., Donati T., Tinelli G., Tshomba Y. Type 1A Endoleak after TEVAR in the Aortic Arch: A Review of the Literature. J Pers Med. 2022;12(8):1279. doi:10.3390/jpm12081279
12. Ameli-Renani S., Pavlidis V., Morgan R.A. Secondary Endoleak Management Following TEVAR and EVAR. Cardiovasc Intervent Radiol. 2020;43(12):1839-1854. doi:10.1007/s00270-020-02572-9
13. Ricotta J.J. Endoleak management and postoperative surveillance following endovascular repair of thoracic aortic aneurysms. J Vasc Surg. 2010;52(4 Suppl):91S-9S. doi:10.1016/j.jvs.2010.06.149
14. Saleem B.R., Meerwaldt R., Tielliu I.F.J., Verhoeven E.L.G., van den Dungen J.J.A.M., Zeebregts C.J. Conservative treatment of vascular prosthetic graft infection is associated with high mortality. Am J Surg. 2010;200(1):47-52. doi:10.1016/j.amjsurg.2009.05.018
15. Murphy E.H., Szeto W.Y., Herdrich B.J., Jackson B.M., Wang G.J., Bavaria J.E., Fairman R.M., Woo E.Y. The management of endograft infections following endovascular thoracic and abdominal aneurysm repair. J Vasc Surg. 2013;58(5):1179-1185. doi:10.1016/j.jvs.2013.04.040
16. Setacci C., de Donato G., Setacci F. Endografts for the treatment of aortic infection. Semin Vasc Surg. 2011;24(4):242-249. doi:10.1053/j.semvascsurg.2011.10.009
17. Fatima J., Duncan A.A., de Grandis E., Oderich G.S., Kalra M., Gloviczki P., Bower T.C. Treatment strategies and outcomes in patients with infected aortic endografts. J Vasc Surg. 2013;58(2):371-379. doi:10.1016/j.jvs.2013.01.047
18. Canaud L., Alric P., Gandet T., Ozdemir B.A., Albat B., Marty-Ane C. Open surgical secondary procedures after thoracic endovascular aortic repair. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013;46(6):667-674. doi:10.1016/j.ejvs.2013.08.022
19. Lyons O.T.A., Patel A.S., Saha P., Clough R.E., Price N., Taylor P.R. A 14-year experience with aortic endograft infection: management and results. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013;46(3):306-313. doi:10.1016/j.ejvs.2013.04.021
20. Petrunić M., Biočina B., Uzun S., Meštrović T., Šafradin I. Cryopreserved aortic homograft for in situ replacement of infected thoracic stent graft associated with distal aortic arch rupture and hematemesis. Ann Thorac Surg. 2014;98(6):2219-2221. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.01.069
21. Sodha N.R. Complex homograft aortic reconstruction: New recipes from old ingredients. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2017;153(5):e77-e79. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.01.027

REFERENCES

1. Deniz G., Kasımzade F., Ozcınar E., Yazicioglu L., Eryılmaz S. Long-term outcomes of TEVAR for thoracic aortic diseases: a retrospective single-center study. J Cardiothorac Surg. 2024;19(1):405. doi:10.1186/s13019-024-02886-6

2. Awiwi M.O., Kandemirli V.B., Kokash D., Hossain F., Gjoni M., Odisio E., Ocazionez D., Ferguson E., Hanna M., Duran C. Complications of thoracic endovascular aneurysm repair (TEVAR): A pictorial review. Current Problems in Diagnostic Radiology. 2024;53(5):648-661. doi:10.1067/j.cpradiol.2024.05.018

3. Langer S., Mommertz G., Koeppel T.A., Schurink G.W.H., Autschbach R., Jacobs M.J. Surgical correction of failed thoracic endovascular aortic repair. Journal of Vascular Surgery. 2008;47(6):1195-1202. doi:10.1016/j.jvs.2008.01.003

4. Hobbs S.D., Kumar S., Gilling-Smith G.L. Epidemiology and diagnosis of endograft infection. J Cardiovasc Surg (Torino). 2010;51(1):5-14.

5. Bockeria L.A., Abdulgasanov R.A., Gasymov E.G., Arakelyan V.S. Prosthetic infection of the descending thoracic aorta: methods of diagnosis and treatment. Russian Annals of Surgery. 2019; 24 (5): 307–19. doi: 10.24022/1560-9502-2019-24-5307-319 (In Russian)

6. Popov VA, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery, Korostelev AN, et al. The Case of Successful Surgical Treatment of a Patient With Thoracic Endograft Infection in 5 Years After Thoracic Endovascular Aortic Repair. Kardiologiia. 2018;17(4):96-100. doi:10.18087/cardio.2018.4.10115 (In Russian)

7. Corvera J.S., Fehrenbacher J.W. Total arch and descending thoracic aortic replacement by left thoracotomy. Ann Thorac Surg. 2012;93(5):1510-1515; discussion 1515-1516. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.01.098

8. Gopaldas R.R., Huh J., Dao T.K., LeMaire S.A., Chu D., Bakaeen F.G., Coselli J.S. Superior nationwide outcomes of endovascular versus open repair for isolated descending thoracic aortic aneurysm in 11,669 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;140(5):1001-1010. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.08.007

9. Nozdrzykowski M., Luehr M., Garbade J., Schmidt A., Leontyev S., Misfeld M., Mohr F.W., Etz C.D. Outcomes of secondary procedures after primary thoracic endovascular aortic repair. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49(3):770-777. doi:10.1093/ejcts/ezv279

10. Makaroun M.S., Dillavou E.D., Wheatley G.H., Cambria R.P. Five-year results of endovascular treatment with the Gore TAG device compared with open repair of thoracic aortic aneurysms. Journal of Vascular Surgery. 2008;47(5):912-918. doi:10.1016/j.jvs.2007.12.006

11. Scurto L., Peluso N., Pascucci F., Sica S., De Nigris F., Filipponi M., Minelli F., Donati T., Tinelli G., Tshomba Y. Type 1A Endoleak after TEVAR in the Aortic Arch: A Review of the Literature. J Pers Med. 2022;12(8):1279. doi:10.3390/jpm12081279

12. Ameli-Renani S., Pavlidis V., Morgan R.A. Secondary Endoleak Management Following TEVAR and EVAR. Cardiovasc Intervent Radiol. 2020;43(12):1839-1854. doi:10.1007/s00270-020-02572-9

13. Ricotta J.J. Endoleak management and postoperative surveillance following endovascular repair of thoracic aortic aneurysms. J Vasc Surg. 2010;52(4 Suppl):91S-9S. doi:10.1016/j.jvs.2010.06.149

14. Saleem B.R., Meerwaldt R., Tielliu I.F.J., Verhoeven E.L.G., van den Dungen J.J.A.M., Zeebregts C.J. Conservative treatment of vascular prosthetic graft infection is associated with high mortality. Am J Surg. 2010;200(1):47-52. doi:10.1016/j.amjsurg.2009.05.018

15. Murphy E.H., Szeto W.Y., Herdrich B.J., Jackson B.M., Wang G.J., Bavaria J.E., Fairman R.M., Woo E.Y. The management of endograft infections following endovascular thoracic and abdominal aneurysm repair. J Vasc Surg. 2013;58(5):1179-1185. doi:10.1016/j.jvs.2013.04.040

16. Setacci C., de Donato G., Setacci F. Endografts for the treatment of aortic infection. Semin Vasc Surg. 2011;24(4):242-249. doi:10.1053/j.semvascsurg.2011.10.009

17. Fatima J., Duncan A.A., de Grandis E., Oderich G.S., Kalra M., Gloviczki P., Bower T.C. Treatment strategies and outcomes in patients with infected aortic endografts. J Vasc Surg. 2013;58(2):371-379. doi:10.1016/j.jvs.2013.01.047

18. Canaud L., Alric P., Gandet T., Ozdemir B.A., Albat B., Marty-Ane C. Open surgical secondary procedures after thoracic endovascular aortic repair. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013;46(6):667-674. doi:10.1016/j.ejvs.2013.08.022

19. Lyons O.T.A., Patel A.S., Saha P., Clough R.E., Price N., Taylor P.R. A 14-year experience with aortic endograft infection: management and results. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013;46(3):306-313. doi:10.1016/j.ejvs.2013.04.021

20. Petrunić M., Biočina B., Uzun S., Meštrović T., Šafradin I. Cryopreserved aortic homograft for in situ replacement of infected thoracic stent graft associated with distal aortic arch rupture and hematemesis. Ann Thorac Surg. 2014;98(6):2219-2221. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.01.069

21. Sodha N.R. Complex homograft aortic reconstruction: New recipes from old ingredients. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2017;153(5):e77-e79. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.01.027

Для цитирования: *Комаров Р.Н., Ткачёв М.И., Гайлаев И.Д., Варламов Г.А., Манаширова Д.В., Чуков Е.Д., Бойко А.С., Островская А.С., Артеменко А.С., Веселов Н.М. Осложнения вследствие имплантации стентграфтов: два подхода к коррекции эндоликов и инфекций с использованием гомографтов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 203-212. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-203-212*

To cite: *Komarov R.N., Tkachev M.I., Gailaev I.D., Varlamov G.A., Manashirova D.V., Chukov E.D., Boyko A.S., Ostrovskaya A.S., Artemenko A.S., Veselov N.M. Correction of complications after stent graft implantation: two approaches to the correction of endoleaks and infections using homografts. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 203-212. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-203-212*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-3-213-217
ONLINE

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПЕРПЕРФУЗИИ ВСЛЕДСТВИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ТЯЖЕЛОГО АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА ИЗ МИНИ-СТЕРНОТОМИИ

М.Р. Гайсин[1, 2], Д.Э. Прохоренко[3], А.Р. Закирьянов[2], М.В. Батракова[2]

[1] Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Муштари, 11, Казань, Российская Федерация, 420012; [2] Государственное автономное учреждение здравоохранения «Межрегиональный клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Карбышева, 12А, Казань, Российская Федерация, 420101; [3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

Основные положения

• Хирургическое лечение клапанной болезни сердца может сопровождаться развитием послеоперационных осложнений. В данном клиническом случае описаны диагностика и тактика лечения синдрома церебральной гиперперфузии, вызванной протезированием аортального клапана.

Резюме

Синдром церебральной гиперперфузии – одна из причин развития послеоперационной мозговой дисфункции, обусловленной повышением скорости мозгового кровотока после хирургической реконструкции или реваскуляризации артериального сосудистого русла, питающего головной мозг. Данное состояние является жизнеугрожающим, требует своевременного выявления, точной дифференциальной диагностики и междисциплинарного командного подхода. В статье представлен случай успешного лечения пациента с синдромом церебральной гиперперфузии, развившемся вследствие хирургической коррекции тяжелого аортального стеноза.

Ключевые слова Синдром церебральной гиперперфузии • Аортальный стеноз • Послеоперационная мозговая дисфункция

Поступила в редакцию: *07.02.2025;* ***поступила после доработки:*** *24.02.2025;* ***принята к печати:*** *10.03.2025*

CASE STUDY

A CLINICAL CASE OF THE DEVELOPMENT OF CEREBRAL HYPERPERFUSION SYNDROME IN A PATIENT AFTER SURGICAL CORRECTION OF SEVERE AORTIC STENOSIS FROM A MINI-STERNOTOMY

M.R. Gaisin[1, 2], D.E. Prochorenko[3], A.R. Zakiryanov[2], M.V. Batrakova[2]

[1] Kazan State Medical Academy - Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 11, Mushtari St., Kazan, Russian Federation, 420012; [2] State Autonomous Institution of Health "Interregional Clinical and Diagnostic Center" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 12A, Karbysheva St., Kazan, Russian Federation, 420101; [3] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, Russian Federation, 197022

Highlights

• This article presents a clinical case of the development of cerebral hyperperfusion syndrome in a patient after surgical correction of severe aortic stenosis via mini-sternotomy.

Abstract

Cerebral hyperperfusion syndrome is one of the causes of postoperative cerebral dysfunction development. The syndrome arises as a consequence of an increase

Для корреспонденции: *Марат Радикович Гайсин, Miwkao4enlybitmed@gmail.com; адрес: ул. Муштари, 11, Казань, Российская Федерация, 420012*
Corresponding author: *Marat R. Gaisin, Miwkao4enlybitmed@gmail.com; address: 11, Mushtari St., Kazan, Russian Federation, 420012*

in cerebral blood flow velocity after surgical repair or revascularization of the arterial vascular bed that feeds the brain. This is a life-threatening condition that requires timely detection, accurate differential diagnosis and an interdisciplinary team approach. The article presents a case of successful treatment of a patient with cerebral hyperperfusion syndrome developed after surgical correction of severe aortic stenosis.

Keywords Cerebral hyperperfusion syndrome • Aortic stenosis • Postoperative cerebral dysfunction

Received: *07.02.2025;* ***received in revised form:*** *24.02.2025;* ***accepted:*** *10.03.2025*

Список сокращений

ГМ – головной мозг
ИК – искусственное кровообращение
КТ – компьютерная томография
ПМД – послеоперационная мозговая дисфункция
СЦГ – синдром церебральной гиперперфузии

Введение

Послеоперационная мозговая дисфункция (ПМД) является частым клинически значимым осложнением, обусловленным коррекцией клапанных пороков [1]. При кардиохирургических вмешательствах частота периоперационного мозгового инсульта составляет 1–3%, симптоматического делирия раннего послеоперационного периода – 7–10%, отсроченных когнитивных нарушений – 10–80% [2]. Среди основных причин развития ПМД выделяют неадекватную перфузию головного мозга (ГМ), недостаточную противоэмболическую защиту и неадекватную антитромботическую терапию. Помимо этого, редкой причиной развития ПМД может быть синдром церебральной гиперперфузии (СЦГ) [3], основным звеном патогенеза которого выступает большой поток крови, поступающий в мозг, превышающий метаболические потребности ГМ [4], с развитием клинических проявлений в виде головной боли, очагового неврологического дефицита, эпилептических припадков и нарушения сознания [5, 6] при превышении дооперационного уровня скорости мозгового кровотока от 48 до 100% [7, 8] и ликвидацией клинических проявлений к 4–5-му дню [8]. СЦГ после кардиохирургических операций описывается крайне редко ввиду определенных трудностей диагностики и схожести клинических проявлений с другими типами ПМД. Нами представлен клинический случай развития СЦГ в раннем послеоперационном периоде у пациента, перенесшего хирургическую коррекцию тяжелого аортального стеноза.

Клинический случай

Женщина *М.*, 73 года, без отягощенного лекарственного и семейного анамнеза, ростом 146 см, массой тела 46 кг, с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке, сопровождающуюся дискомфортом за грудиной, купирующимся в покое, перебоями в работе сердца и пастозностью голеней поступила в ГАУЗ «МКДЦ» (г. Казань) для оперативного лечения порока аортального клапана. По данным трансторакальной эхокардиографии диагностирован тяжелый аортальный стеноз с недостаточностью аортального клапана II степени (пиковая скорость 623 см/с, максимальный градиент давления 153,3 мм рт. ст., средний градиент давления 110 мм рт. ст., раскрытие створок определить невозможно), фракция выброса левого желудочка 57%, диастолический размер полости левого желудочка 3,9 см, систолический размер полости левого желудочка 2,9 см. С учетом тяжести аортального стеноза и ухудшения клинического течения заболевания пациентке рекомендовано протезирование аортального клапана доступом из J-образной мини-стернотомии. По данным стратификационной шкалы EuroSCORE II определен низкий хирургический риск – 1,85%.

Операция выполнялась через J-образную мини-стернотомию от яремной вырезки рукоятки грудины до 4-го межреберья. Гепаринизация пациента – из расчета 450 ЕД/кг гепарина натрия. Для перфузиологического обеспечения была выполнена канюляция восходящей аорты (артериальная канюля 20 Fr) и нижней полой вены через ушко правого предсердия (двухступенчатая венозная канюля 36/46 Fr). Установлен дренаж левого желудочка (16 Fr) через верхнюю правую легочную вену. Начаты нормотермическое (36 °С) искусственное кровообращение (ИК), подача углекислого газа в операционную рану. После поперечного пережатия восходящей аорты, поперечного дугообразного вскрытия аорты выполнена антеградная селективная кардиоплегия раствором «Кустодиол» в объеме 3 000 мл. Клапан, трехстворчатый, с фиброзным кольцом малого диаметра (17 мм) иссечен полностью, с тщательной декальцинацией фиброзного кольца и подклапанных структур, профилактикой материальной эмболии. В аортальную позицию имплантирован механический искусственный клапан сердца «МедИнж-19». После ушивания аортотомического доступа, тщательной деэмболизации камер сердца через левожелудочко-

вый дренаж и канюлю, установленную в корень аорты, отмечено самостоятельное восстановление сердечной деятельности. На фоне удовлетворительной гемодинамики плавно закончено ИК, произведены деканюляция, нейтрализация гепарина протамина сульфатом, подшивание электродов кардиостимулятора, установка дренажных трубок, послойное ушивание раны. Длительность операции составила 270 мин, время ИК – 173 мин, время кардиоплегической ишемии миокарда – 145 мин. На контрольной эхокардиографии отмечены сохранная фракция выброса левого желудочка (60%), транспротезная регургитация на аортальном клапане I степени.

В раннем послеоперационном периоде, через 5 ч после выезда из операционной, при пробуждении от наркоза, на фоне стабильной гемодинамики у пациентки возник эпизод генерализованных судорог длительностью до 15 сек, которые купировались самостоятельно с последующим угнетением сознания. Выполнены допплерография экстракраниальных сосудов, транскраниальная допплерография (*таблица*), выявлено увеличение скорости кровотока в средней мозговой артерии. Компьютерная томография (КТ) ГМ: острых геморрагических и ишемических очагов не выявлено, ASPECTS 10. КТ сосудов ГМ с контрастным усилением: магистральные артерии головного мозга проходимы, без признаков значимого стенозирования. КТ брахиоцефальных артерий с контрастным усилением: сосуды проходимы, без признаков значимого стенозирования. За время выполнения диагностического поиска пациентка пришла в ясное сознание, стала полностью доступна контакту, однако через 1,5 часа на фоне относительно стабильного состояния произошел повторный эпизод генерализованных судорог, купированный внутривенным введением мидазолама. Отмечены пятикратные повторные эпизоды судорог, с периодичностью в 1,5 ч. Данные электроэнцефалографического мониторинга не соответствовали критериям бессудорожного эпилептического статуса и судорожному статусу.

У пациентки выявлен симптомокомплекс, соответствовавший критериям симптомной гиперперфузии [9, 10]: увеличение кровотока в ГМ (связанное с восстановлением просвета аортального клапана); неврологические симптомы, включающие генерализованные судороги и угнетенное сознание; исключение ишемии ГМ по данным КТ визуализации, а также других причин нарушения кровотока ГМ; отсутствие патологии, которая может вызвать подобные клинические проявления.

Последующая лечебная тактика была дополнена продленной искусственной вентиляцией легких, кардиотонической поддержкой (допамин 5 мг/кг/мин с постепенным уменьшением дозировки, в течение 62 ч), длительной медикаментозной седацией (мидазолам 25 мг/час, пропофол 300 мкг/кг/ч), применением противосудорожных препаратов (конвулекс 600 мг/сут), нормализацией и поддержанием систолического артериального давления в пределах 80–130 мм рт. ст. Диагностическая тактика была дополнена проведением транскраниальной допплерографии и ежедневным электроэнцефалографическим мониторингом, по данным которого отмечалось постепенное снижение эпилептиформной активности, с полным прекращением к 4-м сут. После экстубации пациента по данным контрольной КТ ГМ, мультиспиральной КТ ГМ с контрастным усилением, магнитно-резонансной томографии ГМ ишемии, аневризмы, блокады кровотока, сосудистых мальформаций и дислокацию мозговых структур не обнаружено. На 5-е сут после операции пациентка была переведена в кардиохирургическое отделение. На 11-е сут выписана в стабильном состоянии – без признаков мозговой дисфункции, с

Гемодинамические показатели кровотока по магистральным артериям головы
Hemodynamic parameters of blood flow through the main arteries of the head

Артерия / Artery		Глубина, мм / Depth, mm	Линейная скорость кровотока ЛСКср, см/сек / Linear velocity of blood flow MCAv, cm/sec					Пульсовой индекс Pi / Pulse index Pi		
			D	S	Норма / Standard	Асимметрия / Asymmetry	Норма / Standard	D	S	Норма / Standard
Внутренняя сонная / Internal carotid	C1		38	52	40 ± 10	27	< 30%	**1,26**	0,98	0,8 ± 0,1
Надблоковая / Frontal			3	7		57		3	2,75	
СМА / MCA	M2	46–50	**88**	65	60 ± 10	**26**	< 15%	**1,04**	0,83	0,8 ± 0,1
	M1	56–60	**95**	68		**28**		**1,07**	0,91	
ПМА / ACA	A1	70	**83**		50 ± 10		< 30%	0,9		
ЗМА / PCA	P2	60–64	51	55	40 ± 10	7		**0,93**	**0,98**	0,7 ± 0,1
ПА / VA	V4	60–70	40	40		0	< 50%	**0,93**	**0,97**	
ОА / MA		70–80	40		45 ± 10	0		**1,04**		

Примечание: *ЗМА – задняя мозговая артерия; ЛСКср – средняя линейная скорость кровотока; ОА – основная артерия; ПА – позвоночная артерия; ПМА – передняя мозговая артерия; СМА – средняя мозговая артерия.*
Note: *ACA – anterior cerebral artery; MA – main artery; MCA – middle cerebral artery; MCAv – middle cerebral artery blood flow velocity; PCA – posterior cerebral artery; VA – vertebral artery.*

сохранной фракцией выброса левого желудочка (62%) и удовлетворительной функцией протеза аортального клапана: максимальный градиент давления 33,9 мм рт. ст., средний градиент давления 19 мм рт. ст., транспротезная регургитация I степени.

Обсуждение

Основным звеном патогенеза СЦГ является увеличение церебрального кровотока после хирургического вмешательства, которое может быть связано не только с реконструкций прецеребральных сосудов и церебральной реваскуляризацией, но и коррекцией аортального стеноза. Синдром клапан-ассоциированной церебральной гиперперфузии является редким осложнением вследствие коррекции порока аортального клапана, возникающим в отсутствие нарушения мозгового кровотока ишемического, кардиоэмболического, сосудистого генеза, проявляющегося ранней послеоперационной мозговой дисфункцией в виде нарушения сознания, неврологического дефицита и эпилептических припадков вследствие увеличения церебрального кровотока, носящего билатеральный характер и купирующегося при снижении систолического артериального давления на 4–5-е сут.

Важно отметить, что нахождение пациента на искусственной вентиляции легких затрудняет проведение МРТ-диагностики, а также не позволяет провести дифференциацию головной боли. В случае угнетения сознания в раннем послеоперационном периоде с развитием судорог неустановленного генеза рекомендуется выполнение КТ-визуализации ГМ и брахиоцефальных артерий. При отсутствии данных об остром нарушении мозгового кровообращения следует предположить наличие СЦГ, подтвержденного транскраниальной допплерографией, электроэнцефалографическим мониторингом и КТ-перфузионным исследованием. Лечение рекомендуется дополнить антигипертензивной терапией, медикаментозной седацией и применением противосудорожных препаратов.

Конфликт интересов

М.Р. Гайсин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Э. Прохоренко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Р. Закирьянов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Батракова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Гайсин Марат Радикович, аспирант кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация; врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 2 государственного автономного учреждения здравоохранения «Межрегиональный клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0977-0840

Прохоренко Даяна Эдуардовна, студентка лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0003-4308-9375

Закирьянов Артур Русланович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением отделения кардиохирургии № 1 государственного автономного учреждения здравоохранения «Межрегиональный клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0003-4138-4020

Батракова Мария Владимировна, врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 1 государственного автономного учреждения здравоохранения «Межрегиональный клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-9764-6792

Author Information Form

Gaisin Marat R., Postgraduate student of the Department of Cardiology, Endovascular and Cardiovascular Surgery, Kazan State Medical Academy - Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, Russian Federation; Cardiovascular Surgeon at the Cardiac Surgery Unit no. 2, State Autonomous Institution of Health “Interregional Clinical and Diagnostic Center” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0977-0840

Prokhorenko Dayana E., Student of the Faculty of Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-4308-9375

Zakiryanov Artur R., PhD, Cardiovascular Surgeon, Head of the Cardiac Surgery Department No. 1, State Autonomous Institution of Health “Interregional Clinical and Diagnostic Center” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-4138-4020

Batrakova Mariya V., Cardiovascular Surgeon at the Cardiac Surgery Department No. 1, State Autonomous Institution of Health “Interregional Clinical and Diagnostic Center” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-9764-6792

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Одинак М.М., Литвиненко И.В., Хубулава Г.Г., Цыган Н.В., Андреев Р.В., Пелешок А.С., Рябцев А.В., Зелененко М.А. Послеоперационная мозговая дисфункция при хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца. Доктор. Ру. 2018;9 (153):6–12. doi: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-6-12.
2. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Цыган Н.В., Андреев Р.В., Пелешок А.С., Курасов Е.С., Яковлева В.А., Рябцев А.В. Особенности послеоперационной мозговой дисфункции в зависимости от типа и позиции имплантируемого протеза клапана сердца. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(2):18-22.
3. Thudium M., Ellerkmann R.K., Heinze I., Hilbert T. Relative cerebral hyperperfusion during cardiopulmonary bypass is associated with risk for postoperative delirium: a cross-sectional cohort study. BMC Anesthesiol. 2019;19(1):35. doi: 10.1186/s12871-019-0705-y.
4. Naylor A.R., Evans J., Thompson M.M., London N.J., Abbott R.J., Cherryman G., Bell P.R. Seizures after carotid endarterectomy: hyperperfusion, dysautoregulation or hypertensive encephalopathy? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003;26(1):39-44. doi: 10.1053/ejvs.2002.1925.
5. Adhiyaman V., Alexander S. Cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy. QJM. 2007;100(4):239-44. doi: 10.1093/qjmed/hcm009.
6. Lin Y.H., Liu H.M. Update on cerebral hyperperfusion syndrome. J Neurointerv Surg. 2020;12(8):788-793. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015621.
7. Беляев А. Ю. Синдром церебральной гиперперфузии после каротидной эндартерэктомии: дисс. …канд. мед. наук. М.:, 2011. 176 с.
8. Крайник В. М., Козлов С. П. Острые реперфузионные повреждения центральной нервной системы при операциях на внутренних сонных артериях. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2011; 8(2): 49–57.
9. Hayashi K., Horie N., Suyama K., Nagata I. Incidence and clinical features of symptomatic cerebral hyperperfusion syndrome after vascular reconstruction. World Neurosurg. 2012;78(5):447-54. doi: 10.1016/j.wneu.2011.10.041.
10. Fujimura M., Niizuma K., Inoue T., Sato K., Endo H., Shimizu .H, Tominaga T. Minocycline prevents focal neurological deterioration due to cerebral hyperperfusion after extracranial-intracranial bypass for moyamoya disease. Neurosurgery. 2014;74(2):163-70; discussion 170. doi: 10.1227/NEU.0000000000000238.

REFERENCES

1. Odinak M.M., Litvinenko I.V., Khubulava G.G., Tsygan N.V., Andreev R.V., Peleshok A.S., Ryabtsev A.V., Zelenenko M.A. Postoperative Cerebral Dysfunction in Surgical Correction of Acquired Valvular Heart Diseases. Doctor.Ru. 2018; 9(153): 6–12. doi: 10.31550/1727-2378-2018- 153-9-6-12. (In R$ussian)
2. Litvinenko I.V., Odinak M.M., Tsygan N.V., Andreev R.V., Peleshok A.S., Kurasov E.S., Yakovleva V.A., Ryabtsev A.V. Characteristics of postoperative cerebral dysfunction depending on the type and position of the implanted prosthetic heart valve. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(2):18-22. doi: 10.17116/jnevro201911902118. (In Russian)
3. Thudium M., Ellerkmann R.K., Heinze I., Hilbert T. Relative cerebral hyperperfusion during cardiopulmonary bypass is associated with risk for postoperative delirium: a cross-sectional cohort study. BMC Anesthesiol. 2019;19(1):35. doi: 10.1186/s12871-019-0705-y.
4. Naylor A.R., Evans J., Thompson M.M., London N.J., Abbott R.J., Cherryman G., Bell P.R. Seizures after carotid endarterectomy: hyperperfusion, dysautoregulation or hypertensive encephalopathy? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003;26(1):39-44. doi: 10.1053/ejvs.2002.1925.
5. Adhiyaman V., Alexander S. Cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy. QJM. 2007;100(4):239-44. doi: 10.1093/qjmed/hcm009.
6. Lin Y.H., Liu H.M. Update on cerebral hyperperfusion syndrome. J Neurointerv Surg. 2020;12(8):788-793. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015621.
7. Beljaev A. Ju. Sindrom cerebral'noj giperperfuzii posle karotidnoj jendarterjektomii.[dissertation] Moscow; 2011. (In Russian)
8. Krajnik V. M., Kozlov S. P. Ostrye reperfuzionnye povrezhdenija central'noj nervnoj sistemy pri operacijah na vnutrennih sonnyh arterijah. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2011; 8(2): 49–57. (In Russian)
9. Hayashi K., Horie N., Suyama K., Nagata I. Incidence and clinical features of symptomatic cerebral hyperperfusion syndrome after vascular reconstruction. World Neurosurg. 2012;78(5):447-54. doi: 10.1016/j.wneu.2011.10.041.
10. Fujimura M., Niizuma K., Inoue T., Sato K., Endo H., Shimizu .H, Tominaga T. Minocycline prevents focal neurological deterioration due to cerebral hyperperfusion after extracranial-intracranial bypass for moyamoya disease. Neurosurgery. 2014;74(2):163-70; discussion 170. doi: 10.1227/NEU.0000000000000238.

Для цитирования: *Гайсин М.Р., Прохоренко Д.Э., Закирьянов А.Р., Батракова М.В. Клинический случай развития синдрома церебральной гиперперфузии вследствие хирургической коррекции тяжелого аортального стеноза из мини-стернотомии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(3): 213-217. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-213-217*

To cite: *Gaisin M.R., Prochorenko D.E., Zakiryanov A.R., Batrakova M.V. A clinical case of the development of cerebral hyperperfusion syndrome in a patient after surgical correction of severe aortic stenosis from a mini-sternotomy. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(3): 213-217. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3-213-217*

journal_kpssz

nii-kpssz.com

Подписано в печать 25.06.2025. Дата выхода в свет: 30.06.2025. Формат 62 х 94/8.
Бумага мелованная матовая. Усл. печ. л. 19.5. Тираж 50 экз. Заказ № 17. Цена свободная.

Адрес редакции и издателя: 650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, бульвар им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6,
тел. (3842) 34-53-89, email: avtor@kemcardio.ru (главный редактор О.Л. Барбараш)

Адрес типографии (Общество с ограниченной ответственностью «Вектор-Принт»):
650021, Кемеровская область - Кузбасс, г. Кемерово, ул. 1-я Стахановская, зд. 39А, офис 211