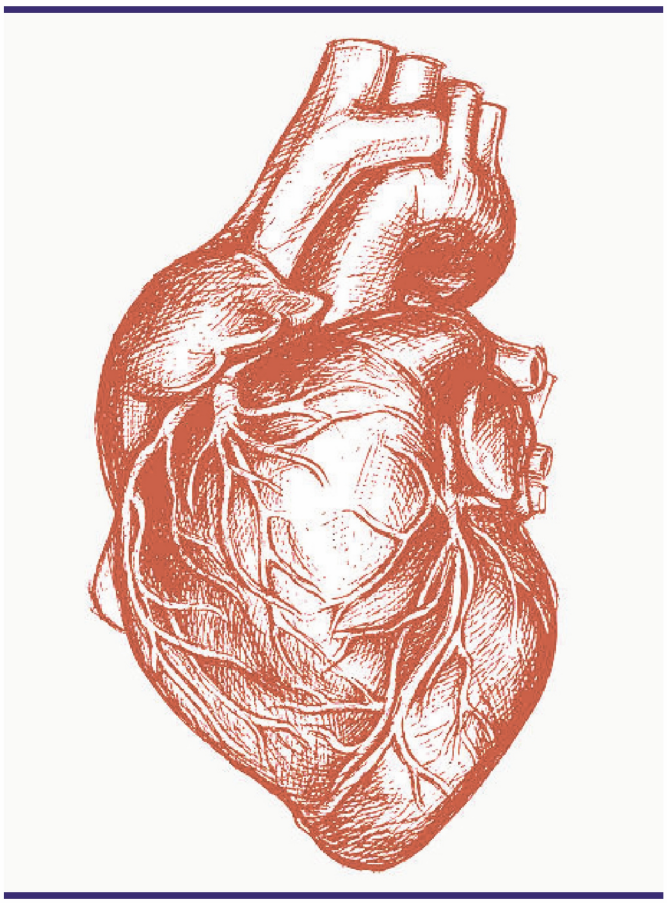
ISSN 2306-1278 (Print)
ISSN 2587-9537 (Online)
DOI 10.17802/2306-1278

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

Том XV • 2/2026

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

Научно-практический рецензируемый журнал

2/2026

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. РАН В. В. Кашталап (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук, проф. Р. С. Тарасов (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук А. Г. Кутихин (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 Б. Н. Козлов (Томск, 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 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 А. Н. Сумин (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук, проф. И. И. Староверов (Москва, РФ)

д-р мед. наук, проф. А. Т. Тепляков (Томск, РФ)

академик РАН И. Е. Чазова (Москва, 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)

кан. биол. наук А. Е. Южалин (Сочи, 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)

д-р мед. наук Е. Л. Калмыков (Бранденбург, Германия)

Журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-63011 от 10 сентября 2015 г., ЭЛ № ФС77-75552 от 12 апреля 2019 г.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, бульвар академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ научно-практический рецензируемый журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим специальностям: 3.1.20. Кардиология, 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, 3.1.18. Внутренние болезни, 3.2.3. Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, 3.3.3. Патологическая физиология. Индексируется в международной библиографической и реферативной базе данных Scopus.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (https://www.nii-kpssz.com/jour/issue/archive), в Научной электронной библиотеке: www.elibrary.ru и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Правила публикации авторских материалов: https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines

Информация о подписке: https://www.nii-kpssz.com/jour/index. Подписка по каталогу «Урал-пресс»: индекс подписки – 25217.

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции. Ответственность за достоверность информации в рекламных публикациях несет рекламодатель.

Периодичность: шесть раз в год. План-график выхода номеров в текущем году представлен на веб-сайте журнала (https://www.nii-kpssz.com/jour/index).

Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Peer-reviewed journal
2/2026

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, RAS Prof. V. V. Kashtalap (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. R. S. Tarasov (Kemerovo, RF)
PhD A.G. Kutikhin (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)
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 B. N. Kozlov (Tomsk, RF)
PhD Yu. A. Kudryavtseva (Kemerovo, RF)
PhD O. V. Kushch (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 A. N. Sumin (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. A. T. Teplyakov (Tomsk, RF)
RAS academician M. I. Voevoda (Novosibirsk, RF)
PhD E. A. Voronina (Kemerovo, RF)
DPhil A.E. Yuzhalin (Sochi, 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)

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 / CARDIOLOGY		
Ю.И. Гусельникова, Т.Б. Печерина, Е.В. Дрень, М.Н. Синькова, О.Л. Барбараш Клинико-прогностическое значение дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: результаты одноцентрового когортного исследования	**6**	**Yu.I. Guselnikova, T.B. Pecherina, E.V. Dren, M.N. Sinkova, O.L. Barbarash** Prevalence and clinical significance of iron deiciency in patients with acute decompensated heart failure: results of a single-center cohort study
КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE		
Т.И. Гайгиев, Н.А. Николаев Приверженность лечению и клинико-анамнестические особенности пациентов с мультифокальным атеросклерозом	**17**	**T.I. Gaygiev, N.A. Nikolaev** Treatment adherence and clinical and anamnestic characteristics of patients with multifocal atherosclerosis
КАРДИОЛОГИЯ / ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ CARDIOLOGY / GERONTOLOGY AND GERIATRICS		
Е.В. Гостева, А.А. Крышка, А.Е. Чуприн Роль биомаркеров и sST2 в развитии постинфарктной ХСН у пациентов пожилого возраста	**29**	**E.V. Gosteva, A.A. Kryshka, A.E. Chuprin** The role of biomarkers and sST2 in the development of postinfarction CHF in elderly patients
КАРДИОЛОГИЯ / ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ CARDIOLOGY / PUBLIC HEALTH		
А.А. Калининская Угрозы утраты жизненных и трудовых ресурсов общества в связи с болезнями системы кровообращения	**41**	**A.A. Kalininskaya** Threats of loss of life and labor resources of society due to diseases of the circular system
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
С.Т. Энгиноев, А.А. Зеньков, Г.М. Магомедов, Т.К. Рашидова, А. М-С. Умаханова, А.Р. Сатаева, И.И. Чернов, В.Н. Колесников Сравнение механических и биологических протезов у пациентов с патологией аортального клапана в возрасте 50–65 лет: ретроспективный анализ одного центра	**51**	**S.T. Enginoev, A.A. Ziankou, G.M. Magomedov, T.K. Rashidova, A.M-S. Umahanova, A.R. Sataeva, I.I. Chernov, V.N. Kolesnikov** Immediate and long-term results of minimally invasive access in aortic valve surgery: single center retrospective study
И.А. Ульянов, Н.И. Остроушко Анализ дооперационных факторов риска летального исхода аортокоронарного шунтирования	**64**	**I.A. Ulyanov, N.I. Ostroushko** Analysis of preoperative risk factors for fatal outcome of coronary artery bypass grafting
О.К. Кузьмина, Е.Е. Садовников, Е.С. Осинцев, Е.С. Органова, А.В. Блинова, А.В. Сотников, А.Н. Стасев, О.Л. Барбараш Динамика хирургических вмешательств при приобретенных пороках сердца в Российской Федерации (в период 2004–2023 гг.)	**72**	**O.K. Kuzmina, E.E. Sadovnikov, E.S. Osintsev, E.S. Organova, A.V. Blinova, A.V. Sotnikov, A.N. Stasev, O.L. Barbarash** Dynamics of surgical interventions in valvular heart deseases in the russian federation (in the period 2004 – 2023)
ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS		
Е.А. Торгунакова, Е.А. Сенокосова, Е.О. Кривкина, М.Ю. Ханова, М.С. Коломеец, А.В. Миронов, Л.В. Антонова Эффективность флуоресцентных антител человека в оценке ремоделирования тканеинженерных конструкций, прошедших преклинические испытания на животной модели	**85**	**E.A. Torgunakova, E.A. Senokosova, E.O. Krivkina, M.Yu. Khanova, M.S. Kolomeets, A.V. Mironov, L.V. Antonova** Effectiveness of human fluorescent antibodies in evaluating the remodeling of tissue-engineered constructs having undergone preclinical testing in an animal model
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		**REVIEW**
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
М.О. Жульков, А.В. Протопопов, Я.М. Смирнов, В.А. Мишенин, И.В. Зверев, О.О. Турсунов Возможности использования сердечного трансплантата после остановки кровообращения	**96**	**M.O. Zhulkov, A.V. Protopopov, Ya.M. Smirnov, V.A. Mishenin, I.V. Zverev, O.O. Tursunov** Opportunities for using cardiac allografts after circulatory death
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ INTENSIVE CARE / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
М.А. Тё, Ю.К. Подоксенов, А.Ю. Кояниди, И.В. Кравченко, М.С. Козулин, Н.О. Каменщиков Клинико-молекулярные аспекты терапии оксидом азота в кардиохирургии: обзорная статья	**106**	**M.A. Tyo, Yu.K. Podoksenov, A.Yu. Koyanidi, I.V. Kravchenko, M.S. Kozulin, N.O. Kamenshchikov** Clinical and molecular aspects of nitric oxide therapy in cardiac surgery: a review article
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
С.В. Лямина, С.В. Калиш, Е.О. Кожевникова, Н.П. Лямина Преждевременное сердечно-сосудистое старение у пациентов с ожирением: от клеточного сенесценса макрофагов и мезенхимальных стромальных клеток к клинической манифестации (обзор обзоров)	**122**	**S.V. Lyamina, S.V. Kalish, E.O. Kozhevnikova, N.P. Lyamina** Premature cardiovascular aging in patients with obesity: from cellular senescence of macrophages and mezenchymal stromal cells to clinical manifestation (review of reviews)

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ		CASE STUDY
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
В.В. Кашталап, Д.Ю. Седых, Е.А. Павлова Комбинированная липидснижающая терапия розувастатином и эзетимибом в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (серия случаев из клинической практики)	**138**	**V.V. Kashtalap, D.Yu. Sedykh, E.A. Pavlova** Combination lipid-lowering therapy with rosuvastatin and ezetimibe in the prevention of cardiovascular complications (case series from clinical practice)
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
А.И. Данилович, Р.С. Тарасов, И.В. Ганюков, В.И. Ганюков Методология пейсинга при транскатетерной замене аортального клапана с использованием сверхжесткого проводника в левом желудочке и коронарного проводника в бедренной артерии	**149**	**A.I. Danilovich, R.S. Tarasov, I.V. Ganyukov, V.I. Ganyukov** Methodology of pacing in transcatheter aortic valve replacement using an ultra-rigid guidewire in the left ventricle and a coronary guidewire in the femoral artery
ОНЛАЙН		**ONLINE**
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		**ORIGINAL STUDIES**
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
А.А. Арнт, А.Ю. Колесников, Н.А. Кочергин Чрескожное коронарное вмешательство против медикаментозной терапии в лечении нестабильных бляшек коронарных артерий	**156**	**A.A. Arnt, A.Yu. Kolesnikov, N.A. Kochergin** Percutaneous coronary intervention versus drug therapy in the treatment of unstable coronary artery plaques
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
Е.З. Голухова, Г.М. Дадабаев, Б.А. Сагымбаев, И.В. Сливнева, М.Ю. Мироненко, К.А. Тер-Акопян, А.М. Антонова, К.В. Петросян Оценка эффективности транскатетерного клипирования митрального клапана по типу «край-в-край» у пациентов с «узким» фиброзным кольцом	**165**	**E.Z. Golukhova, G.M. Dadabayev, B.A. Sagymbayev, I.V. Slivneva, M.Yr. Mironenko, K.A. Ter-Akopian, A.M. Antonova., K.V. Petrosian** Efficacy of transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in patients with a 'narrow' fibrous annulus
Н. Кашьяп, Д. Нагарвал, Д.К. Сахаран, Н. Вьяс Анализ нарушений функциональной подвижности и равновесия у пациентов с варикозным расширением вен	**180**	**N. Kashyap, D. Nagarwal, D.K. Saharan, N. Vyas** Analyzing functional mobility and balance deficiencies in varicose vein patients
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
В.Е. Маркова, Д.К. Шишкова, А.Д. Степанов, А.В. Фролов, Е.С. Изотова, Ю.О. Юрьева, А.И. Лазебная, Е.А. Репкин, М.Р. Кабилов, А.Е. Тупикин, А.Г. Кутихин Биоинформатический анализ функционирования первичных артериальных эндотелиальных клеток в физиологическом состоянии на основании мультиомиксных данных	**187**	**V.E. Markova, D.K. Shishkova, A.D. Stepanov, A.V. Frolov, E.S. Izotova, Yu.O. Yurieva, A.I. Lazebnaya, E.A. Repkin, M.R. Kabilov, A.E. Tupikin, A.G. Kutikhin** Bioinformatic, multi-omics analysis of intact arterial endothelial cells
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		**REVIEW**
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
К.А. Рзаева, П.А. Кузнецова, А.А. Ляпунова, Е.П. Матвеева, И.А. Сойнов, А.В. Горбатых Морфофункциональные особенности атрезии легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой и методы визуализации порока. Обзорная статья	**206**	**K.A. Rzaeva, P.A. Kuznetsova, A.A. Lyapunova, E.P. Matveeva, I.A. Soynov, A.V. Gorbatykh** Morphofunctional features of pulmonary artery atresia with intact interventricular septum and methods for visualizing defects. Review article
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ		**CASE STUDY**
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
Л.Г. Евлампиева, В.Е. Харац, Е.И. Ярославская Применение СИПАП терапии в коррекции апноэ-зависимой преходящей синоатриальной блокады с эпизодами асистолии (клинический случай)	**218**	**L.G. Evlampieva, V.E. Kharats, E.I. Yaroslavskaya** Use of CPAP therapy in correction of apnea-dependent transient sinoatrial blockade with episodes of asystole (clinical case)
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
М.Г. Пурсанов, А.В. Бедин, М.А. Абрамян, Ю.Н. Шамрин, Д.Б. Пардаев, С.О. Ефремов, В.П. Мирошниченко, М.М. Курако Стентирование коарктации аорты у детей с экстремальной и очень низкой массой тела доступом через правую общую сонную артерию. Описание 2-х клинических случаев	**224**	**M.G. Pursanov, A.V. Bedin, M.A. Abramyan, Yu.N. Shamrin, D.B. Pardaev, S.O. Efremov, V.P. Miroshnicheko, M.M. Kurako** Stenting of coarctation of aorta in children with extreme and very low body weight by access through the right common carotid artery. Description of 2 clinical cases

Уважаемые коллеги!

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

Хотелось бы обратить внимание читателей на тематический блок данного номера, посвященный хирургическому и рентгенэндоваскулярному лечению пациентов со структурной патологией сердца (приобретенные и врожденные пороки сердечно-сосудистой системы). Так, в статье С.Т. Энгиноева и соавторов проводится сравнение механических и биологических протезов у пациентов с патологией аортального клапана в возрасте 50-65 лет. Данный возрастной интервал является так называемой «серой зоной» при выборе типа протеза клапана сердца. В последнее время мы видим усиление доказательной базы для применения биологических протезов в группе пациентов среднего возраста. Большой интерес для читателей может представить статья О.К. Кузьминой и соавторов, демонстрирующей динамику хирургических вмешательств при приобретенных пороках сердца в Российской Федерации в период 2004–2023 гг. Эти данные показывают существенный сдвиг парадигмы при выполнении открытых и эндоваскулярных вмешательств на клапанах сердца, а также изменение «портрета пациента».

Несомненную актуальность в лечении больных с патологией клапанов сердца имеют транскатетерные методики с разработкой новых технологий и их совершенствованием. В публикации академика РАН Е.З. Голуховой и соавторов представлена оценка эффективности транскатетерного клипирования митрального клапана по типу «край-в-край» у пациентов с «узким» фиброзным кольцом, что еще несколько лет назад являлось существенным ограничением данной многообещающей технологии в группе больных высокого риска открытой хирургии. А.И. Данилович и соавторы представляют пилотное исследование по разработанной в НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний методологии быстрой стимуляции



желудочков при транскатетерной замене аортального клапана с использованием сверхжесткого проводника в левом желудочке и коронарного проводника в бедренной артерии.

Особый акцент, несомненно, следует сделать на двух публикациях, описывающих современные возможности ургентных рентгенэндоваскулярных операций у новорожденных с критическими врожденными пороками сердца. М.Г. Пурсанов и соавторы представляют уникальные клинические наблюдения по стентированию коарктации аорты у детей с экстремальной и очень низкой массой тела доступом через правую общую сонную артерию. К.А. Рзаевой и соавторами подготовлен глубокий аналитический обзор, посвященный морфофункциональным особенностям атрезии легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой, удовлетворительные результаты лечения которого возможно получить только при использовании гибридного подхода к лечению, с использованием паллиативных эндоваскулярных операций.

Надеемся, что представленные результаты научных исследований будут полезны широкому кругу специалистов клапанной кардиокоманды современных кардиохирургических центров, а также ученым, ведущим разработку новых материалов, технологий и медицинских изделий для современной сердечно-сосудистой хирургии.

Главный редактор академик РАН
О.Л. Барбараш

Уважаемые коллеги!

В течение двух лет в рамках работы Федерации анестезиологов и реаниматологов и комитета по кардиоанестезиологии и кардиореаниматологии коллектив авторов из ведущих кардиохирургических центров России работал над созданием глобального документа – методических рекомендаций «Анестезия, реанимация и интенсивная терапия периоперационного периода в кардиохирургии».

Авторы в рамках своей работы провели критический анализ действующих документов, статей и иных источников медицинской профессиональной литературы, что в сочетании с экспертным опытом членов авторского коллектива позволило создать документ, в котором была предпринята попытка синтезировать основные положения с определением уровней доказательности и убедительности в отношении принципов периоперационного ведения пациентов, особенностей мониторинга, выбор средств и технологий анестезии и перфузии, стратегии периоперационного кровосбережения, обоснования рискометрии и иных подходов. Данные методические рекоменации могут быть основой для дальнейшей модификации пунктов документов, обоснования проведения клинических исследований и усовершенствования методов анестезии и интенсивной терапии данной категории пациентов.

от имени рабочей группы
член Президиума ФАР, член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Е.В. Григорьев

УДК 616.12
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-6-16

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Ю.И. Гусельникова[1], Т.Б. Печерина[1], Е.В. Дрень[1], М.Н. Синькова[2], О.Л. Барбараш[1, 2]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Российская Федерация, бульвар имени академика Барбараша Л.С., 6., Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, улица Ворошилова, 22А, Кемерово, Российская Федерация, 650056

Основные положения

• Дефицит железа (ДЖ) является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний при сердечной недостаточности (СН), ассоциированный с негативным прогнозом, однако, значение ДЖ в группе пациентов с острой декомпенсацией СН остается неопределенным

• Полученные результаты позволили дополнить портрет пациентов с острой декомпенсацией СН и оценить вклад ДЖ в характер течения заболевания и отдаленный прогноз пациентов.

Цель	Определить распространенность дефицита железа (ДЖ), оценить клинико-прогностическое значение и влияние на годичные исходы у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) по данным одноцентрового когортного исследования.
Материалы и методы	В рамках проспективного когортного исследования последовательно (с 1 января 2023 по 1 января 2024 г.) включены 812 пациентов (медиана возраста 72 [57; 83] года), поступивших с ОДСН. Период постгоспитального наблюдения составил 1 год.
Результаты	Клинический фенотип пациентов с ОДСН были представлен преимущественно ишемическим генезом сердечной недостаточности. Все пациенты с ОДСН имели высокую распространенность артериальной гипертензии, высокий индекс коморбидности Чарлсона. Установлено, что среди пациентов с ДЖ регистрировались значительно более высокие значения NT-proBNP, чем среди пациентов без ДЖ: 2 810,8 [1 783,6; 4 198,3] против 1 981,2 [1 221,5; 3 241,7] пг/мл. Пациенты с ДЖ имели более высокую распространенность основных фоновых заболеваний: сахарного диабета 2 типа (n = 181, 37,0% vs n = 102, 31,5%; p < 0,05), ожирения (n = 378, 77,3% vs n = 170, 52,6%, p < 0,05), хронической болезни почек (n = 263, 53,9% vs n = 144, 44,5%, p < 0,05); а также более старший возраст (76 [54;83] vs 69 [47; 79] лет). Суммарное количество неблагоприятных событий в большем числе были выявлены в группе пациентов с ДЖ.
Заключение	Распространенность ДЖ у пациентов с ОДСН составила 60%. Пациенты с ДЖ характеризовались более старшим возрастом, высокой частотой сахарного диабета 2 типа, ожирения и хронической болезни почек, а также большим количеством неблагоприятных событий в отдаленном периоде наблюдения.

Ключевые слова Хроническая сердечная недостаточность • Острая декомпенсация сердечной недостаточности • Дефицит железа • Метаболизм железа • Железодефицитная анемия

Поступила в редакцию: *12.03.2026;* ***поступила после доработки:*** *26.03.2026;* ***принята к печати:*** *05.04.2026*

Для корреспонденции: *Юлия Игоревна Гусельникова, guselnikova.2881@mail.ru; адрес: бульвар имени академика Барбараша Л.С., 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Yulia I. Guselnikova, guselnikova.2881@mail.ru; address: 6, Academician Barbarash L.S. Boulevard, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

PREVALENCE AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF IRON DEICIENCY IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE: RESULTS OF A SINGLE-CENTER COHORT STUDY

Yu.I. Guselnikova[1], T.B. Pecherina[1], E.V. Dren[1], M.N. Sinkova[2], O.L. Barbarash[1, 2]

[1] Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician L.S. Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 22A, Voroshilova Street, Kemerovo, Russian Federation, 650056

Highlights

• Iron deficiency is one of the most common comorbidities in heart failure, associated with a negative prognosis; however, the significance of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure remains uncertain.

• The obtained results allowed us to expand the profile of patients with acute decompensated heart failure and evaluate the contribution of iron deficiency to the course of the disease and the long-term prognosis of patients.

Aim	To determine the prevalence of iron deficiency (ID), to assess its clinical and prognostic significance, and its impact on one-year outcomes in patients with acute decompensated heart failure, based on data from a single-center cohort study.
Methods	This prospective cohort study consecutively (from January 1, 2023 to January 1, 2024) included 812 patients admitted with acute decompensated heart failure. The observation period was from January 1, 2023 to January 1, 2025, inclusive. The median age was 72 [57; 83] years.
Results	The clinical phenotypes of patients with ADHF were predominantly represented by an ischemic origin of heart failure. All patients with ADHF had a high prevalence of hypertension and a high Charlson comorbidity index. It was found that patients with ID had significantly higher NT-proBNP values than patients without ID: 2810.8 [1 783.6; 4 198.3] versus 1 981.2 [1 221.5; 3 241.7] pg/ml. Patients with ID had a higher prevalence of major underlying diseases: type 2 diabetes (n = 181, 37.0% vs n = 102, 31.5%; p < 0.05), obesity (n = 378, 77.3% vs n = 170, 52.6%, p < 0.05), CKD (n = 263, 53.9% vs n = 144, 44.5%, p < 0.05); as well as older age (76 [54; 83] vs 69 [47; 79] years). The total number of adverse events was higher in the group of patients with ID.
Conclusion	The prevalence of iron deficiency in patients with ADHF was 60%. Patients with ID were characterized by older age, a high prevalence of type 2 diabetes, obesity, and CKD, as well as a greater number of adverse events during the long-term follow-up period.
Keywords	Chronic heart failure • Acute decompensation of heart failure • Iron deficiency • Iron metabolism • Iron deficiency anemia

***Received:** 12.03.2026; **received in revised form:** 26.03.2026; **accepted:** 05.04.2026*

Список сокращений

ДЖ – дефицит железа
КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом
ЛЖ – левый желудочек
ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности
СН – сердечная недостаточность
СНнФВ – СН с низкой фракцией выброса
СНунФВ – СН с умеренно сниженной фракцией выброса
СНсФВ – СН с сохраненной фракцией выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
NT-proBNP – натрийуретический гормон (В-типа) N-концевой пропептид

Введение

По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в общей популяции составляет 7% (12,35 млн человек), в том числе клинически выраженной – 4,5% [1, 2].

Особое внимание уделяется группе пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН), характеризующихся крайне неблагоприятным прогнозом, повторными госпитализациями и, соответственно, высокими финансовыми затратами – тем самым, выступая для общественного здравоохранения важной и актуальной проблемой. Следует отметить исключительно высокий уровень смертности в течение 5 лет после эпизода ОДСН, который может достигать 75% [3]. Согласно статистическим данным Американской кардиологической ассоциации, к 2030 г. предполагается увеличение ежегодного количества пациентов, госпитализированных в стационары с ОДСН с 1,5 млн до 8 млн [4]. Результаты независимого регистра ОРАКУЛ-РФ в Российской Федерации продемонстрировали высокую частоту повторных госпитализаций (31%) и общей смертности (13%) к 30-му дню наблюдения после эпизода госпитализации по поводу ОДСН [5].

Дефицит железа (ДЖ), а также анемия являются одними из наиболее частых сопутствующих заболеваний при сердечной недостаточности (СН), ассоциированных с негативным прогнозом, низкой толерантностью к физическим нагрузкам и качеством жизни [6]. ДЖ значительно более, чем анемия распространен у пациентов с ХСН: диагностируется у 60% амбулаторных и 80% стационарных пациентов [7]. В последнее время ДЖ стал рассматриваться не просто в роли сопутствующего заболевания, а как неотъемлемый элемент, участвующий в патофизиологии развития и прогрессирования СН [8–10]. Все больше доказательств подтверждают ключевую роль ДЖ в отдаленных неблагоприятных исходах у пациентов с СН.

Однако, несмотря на значительное количество проведенных исследований, значение ДЖ в группе пациентов ОДСН остается неопределенным, что ставит перед научным сообществом задачу продолжения оптимизации алгоритмов своевременной диагностики, а также своевременных и эффективных методов коррекции [11].

Цель исследования – определить распространенность ДЖ, оценить клинико-прогностическое значение и влияние на годичные исходы у пациентов с ОДСН по данным одноцентрового когортного исследования.

Материал и методы

В рамках проспективного когортного исследования, организованного на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», последовательно (с 1 января 2023 по 1 января 2024 года) включены 812 пациентов, поступивших в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» с ОДСН. Наблюдение за пациентами после госпитализации составил 1 год.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practive) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен объединенным локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ КПССЗ» (протокол № 15 от 24.12.2021). Конфликт интересов не заявляется.

Критерии включения: все последовательно поступившие пациенты в стационар; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

– смерть в 1-е сутки госпитального периода.

– исключение диагноза ОДСН в периоде госпитализации.

Первичные конечные точки:

– смерть от любых и сердечно-сосудистых событий;

– повторная госпитализация по поводу ОДСН в течение года;

– экстренные госпитализации по иным сердечно-сосудистым причинам (инфаркт миокарда), острое нарушение мозгового кровообращения, прогрессирующая стенокардия).

Критерии ДЖ у пациента с СН [11]: уровень ферритина < 100 мкг/л или уровень ферритина < 300 мкг/л + коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ) < 20%.

Критерии анемии [12]: мужчины – гемоглобин менее 130 г/л, эритроциты менее 4 × 1 012 /л, гематокрит менее 39%; женщины – гемоглобин менее 120 г/л, эритроциты менее 3,8 × 1 012 /л, гематокрит менее 36%.

При поступлении в стационар всем пациентам были определены рутинные лабораторные исследования. Для оценки наличия ДЖ были определены в сыворотки крови: железо, ферритин, КНТЖ.

Наличие и тяжесть СН – оценена с помощью натрийуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид иммуноферментным методом (NT-proBNP).

Эхокардиографическое исследование проводилось всем пациентам на первые и 10–12-е сутки госпитализации и через год на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard, США).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных исследования осуществляли с помощью программы Statistica версии 8.0 (StatSoft, Inc, США). Применяли стандартные методы описательной статистики. С помощью критерия Шапиро–Уилка определено распределение выборки отличное от нормального. В виду чего, полученные данные представле-

ны: среднее арифметическое и ошибка среднего, а также медианы и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м процентилями (Me [Q25; Q75]). Две независимые группы по количественному признаку сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для сравнения трех независимых групп (фенотипов СН) по количественным признакам применяли критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение качественных признаков проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Оценку значимости динамики количественных признаков в исследуемой выборке проводили с помощью критерия Вилкоксона. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты с ОДСН (n = 812) в равной степени были представлены лицами мужского (50,3%) и женского (49,7%) пола. Медиана возраста составила 72 [57; 83] года. Среди госпитализированных большая доля пациентов была с СНсФВ (n = 366; 45%), в меньшей степени – СНунФВ (n = 170; 21%), остальные с СНнФВ – 34% (n = 276). Клинический фенотип пациентов с ОДСН в большей степени был представлен ишемическим генезом СН. Все пациенты с ОДСН имели высокую распространенность артериальной гипертензии, высокий индекс коморбидности Чарлсона. Традиционно более выраженные сопутствующие заболевания (хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2 типа, ожирение) распространены в группе СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) ($p < 0,05$). В то время как, ранее перенесенные инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий – в группе пациентов с низкой фракцией выброса (СНнФВ) ЛЖ и умеренно сниженной фракцией выброса (СНунФВ) (табл. 1).

У доминирующего количества пациентов, поступивших с ОДСН, диагностирован ишемический генез СН (n = 576; 71%); у 10% (n = 81) пациентов – на фоне приобретенного порока сердца; 8% (n = 65) пациентов – имели кардиомиопатию сложного генеза; 7% (n = 57) – аритмогенная причина ХСН; и меньшая распространенность прихо-

Таблица 1. Клиническая характеристика фенотипов СН в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка
Table 1. Clinical characteristics of HF phenotypes depending on the value of the left ventricular ejection fraction

Показатель / Parameter	Фенотип СН / HF phenotype			Уровень P / P level (df = 2)
	СНнФВ / HFrEF, n = 366	СНунФВ / HFmrEF, n = 170	СНсФВ / HFpEF, n = 276	
Возраст, лет / Age, years, Me [Q25; Q75]	68 [47; 77]	72 [53; 80]	74 [57; 83]	< 0,0001
Мужской пол / Male sex, n (%)	205 (56,0%)	80 (47,1%)	116 (42,7%)	0,0329
ИМ / MI, n (%)	141 (38,5%)	66 (38,8%)	75 (27,2%)	0,0200
Стенокардия / Angina pectoris, n (%)	62 (16,9%)	41 (24,1%)	102 (36,9%)	0,0007
ФП/ТП / AF/AFL, n (%)	190 (51,9%)	128 (75,3%)	56 (20,3%)	0,0087
ОНМК/ТИА / Stroke/TIA, n (%)	43 (11,7%)	28 (16,5%)	62 (22,5%)	0,0523
Заболевания периферических артерий / Peripheral artery disease, n (%)	42 (11,5%)	28 (16,5%)	123 (44,6%)	0,1001
ЧКВ / PCI, n (%)	71 (19,4%)	36 (21,2%)	58 (21,0%)	0,7529
АКШ / CABG, n (%)	24 (6,6%)	14 (8,2%)	23 (8,3%)	0,3449
ХБП / CKD, n (%)	178 (48,6%)	67 (39,4%)	162 (58,7%)	0,0260
СД 2 типа / Type 2 DM, n (%)	84 (22,9%)	59 (34,7%)	140 (50,7%)	0,0103
АГ / HTN, n (%)	337 (92,1%)	148 (87,1%)	239 (86,6%)	0,0591
ИМТ ≥ 25 кг/м^2 / BMI ≥ 25 kg/m^2, n (%)	180 (49,2%)	113 (66,5%)	255 (92,4%)	0,0319
ИМТ кг/м^2 / BMI, kg/m^2, Me [Q25; Q75]	28 [23; 32]	31 [26; 37]	31 [27; 38]	0,0293
Индекс Чарлсона / Charlson Comorbidity Index (CCI)	6,06 ± 2,01	7,43 ± 1,84	8,21 ± 2,31	0,0311
Коморбидность / Comorbidity, Me [Q25; Q75]	1,7 [1,5; 2,6]	2,7 [1,4; 3,3]	3,8 [2,6; 4,5]	0,0231

Примечание: *p-значение (критерий χ^2 для качественных и критерий Краскела–Уоллиса для количественных признаков) отражает статистическую значимость различий между тремя группами. АГ – артериальная гипертензия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; СН – сердечная недостаточность; СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ТП – трепетание предсердий; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*
Note: *The p-value (χ^2 test for qualitative variables and Kruskal–Wallis' test for quantitative variables) reflects the statistical significance of differences between the three groups. AF – atrial fibrillation; AFL – atrial flutter; BMI – body mass index; CABG – coronary artery bypass grafting; CKD – chronic kidney disease; DM – diabetes mellitus; HF – heart failure; HFmrEF – heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction; HTN – hypertension; MI – myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention; TIA – transient ischemic attack.*

дилась на дилатационную кардиомиопатию (n = 33; 4%) – рис. 1.

При этом основными причинами ОДСН явились: несоответствие приема терапии согласно рекомендациям министерства здравоохранения Российской Федерации 2020; комплекс причин и декомпенсация сопутствующих или фоновых заболеваний (рис. 1).

Распространенность ДЖ в общей группе составила 60% (n = 489), среди СНунФВ – 66%, СНсФВ – 61%, СНнФВ – 52% (рис. 2).

На амбулаторном этапе до эпизода госпитализации большинство пациентов были низко приверженны к терапии. Так, лишь 13% пациентов с СНнФВ соблюдали четырехкомпонентную схему лечения СН (рис. 3). Коррекция ДЖ и анемии на догоспитальном этапе проводилась у 7,3% больных.

Установлено, что среди пациентов с ДЖ регистрируются значительно более высокие значения NT-proBNP, чем среди пациентов без ДЖ: 2 810,8 [1 783,6; 4 198,3] против 1 981,2 [1 221,5; 3 241,7] пг/мл (табл. 2), что может косвенно указывать на вклад ДЖ в развитие и тяжесть СН.

Кроме того, пациенты с ДЖ имели более высокую распространенность основных фоновых заболеваний: сахарный диабет 2 типа (n = 181, 37,0% vs n = 102, 31,5%; p < 0,05), ожирение (n = 378, 77,3% vs n = 170, 52,6%, p < 0,05), хроническая болезнь почек (n = 263, 53,9% vs n = 144, 44,5%, p < 0,05);



Рисунок 1. Генез ХСН и основные причины декомпенсации ХСН

Примечание: *Комплекс причин: нарушение рекомендаций по образу жизни; низкая приверженность к назначенной терапии; коморбидность. ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КМП – кардиомиопатия; ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; ППС – приобретенные пороки сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*

Figure 1. Genesis of CHF and the main causes of decompensation of CHF

Note: *Complex causes: non-adherence to lifestyle recommendations; low adherence to prescribed therapy; comorbidity. ACM – arrhythmogenic cardiomyopathy; ADHF – acute decompensated heart failure; CAD – coronary artery disease; CHF – chronic heart failure; CM – cardiomyopathy; DCM – dilated cardiomyopathy; VHD – valvular heart disease.*

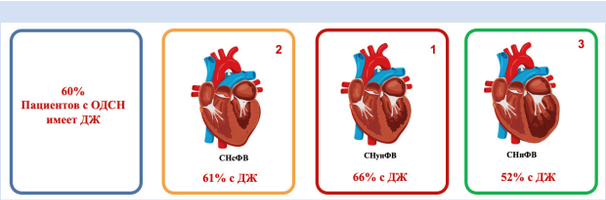


Рисунок 2. Распространенность ДЖ у пациентов с ОДСН

Примечание: *ДЖ – дефицит железа; ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.*

Figure 2. Prevalence of ID in patients with ADHF

Note: *ADHF – acute decompensated heart failure; HFmrEF – heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction; ID – iron deficiency.*

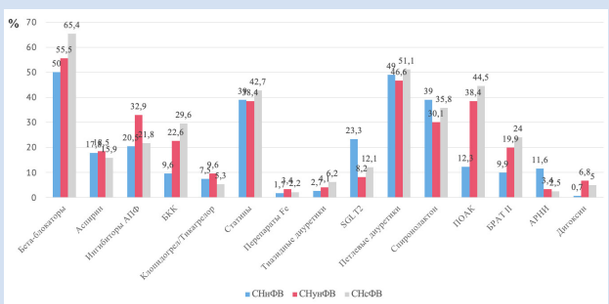


Рисунок 3. Медикаментозная терапия догоспитального этапа

Примечание: *АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; АРНИ – антагонисты рецепторов неприлизина; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БРАТ II – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ПОАК – пероральные антикоагулянты; СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; SGLT2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.*

Figure 3. Pre-hospital drug therapy

Note: *ACE – angiotensin-converting enzyme; ARB – angiotensin II receptor blocker; ARNI – angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CCB – calcium channel blocker; HFmrEF – heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction; OA – oral anticoagulants; SGLT2 – sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor.*

Таблица 2. Значение маркеров ДЖ и NT-proBNP в группах сравнения (подисследование, n = 288)

Table 2. Values of iron deficiency markers and NT-proBNP in comparison groups (substudy, n = 288)

Показатель/ Parameter, Me [Q25; Q75]	Без ДЖ / Without ID (n = 323)	ДЖ / ID (n = 489)	p
Ферритин, мкг/л/ Ferritin, µg/L	120,8 [107,1; 167,5]	34,2 [18; 67,1]	0,0001
Железо, мкмоль/л / Iron, µmol/L	26,9 [14,3; 34,7]	8,1 [4,0; 10,2]	0,0001
ОЖСС, мкмоль/л / TIBC, µmol/L	61,4 [42,9; 84,3]	78,3 [59,2; 91,5]	0,0023
КНТЖ / TSAT, %	34,2 [23,6; 54,3]	18,9 [14,1; 22,7]	0,0166
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/mL	1981,2 [1 221,5; 3 241,7]	2810,8 [1 783,6; 4 198,3]	0,0041

Примечание: *ДЖ – дефицит железа; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки; NT proBNP – N концевой пропептид натрийуретического гормона В типа.*

Note: *ID – iron deficiency; NT proBNP – N terminal pro B type natriuretic peptide; TIBC – total iron binding capacity; TSAT – transferrin saturation.*

а также более старший возраст (76 [54;83] лет vs 69 [47; 79] лет). При сравнительном анализе двух групп (с ДЖ vs без ДЖ) определено, что у пациентов с ДЖ имеются более выраженные признаки систолической и диастолической дисфункции миокарда по данным эхокардиографии на первые сутки госпитализации. Так, у пациентов с ДЖ (против без ДЖ) была значимо ниже фракцию выброса ЛЖ 54 [42; 62]% vs 61 [50; 65]%, больше конечный диастолический и систолический размер ЛЖ: 5,8 [5,4; 6,4] см vs 5,5 [5,2; 6,1] см и 4,2 [3,6; 4,9] см vs 3,8 [3,4; 4,5] см, соответственно, больше конечный диастолический и систолический объем ЛЖ: 166,0 [141,0; 210,3] мл vs 154,0 [135,0; 185,0] мл и 74,0 [55,5; 105,0] мл vs 62,0 [48,0; 88,0] мл (все p<0,001). Кроме того, отношение E/A <1 имелась у 164 пациентов (40,6%) в группе с ДЖ против 51 пациента (23,6%) в группе без ДЖ (все p < 0,001). Толщина межжелудочковой перегородки была больше в группе с ДЖ: 1,1 [1,0; 1,3] vs 1,0 [1,0; 1,2] см (p = 0,001). Стоит отметить, что стеноз аортального клапана чазе встречался у пациентов без ДЖ: 25 (5,2%) vs 19 (5,6%), p < 0,001.

При фенотипическом подходе к классификации СН в период ОДСН, распространенности ДЖ и анемии определено, что изолированная анемия (без признаков ДЖ) в большинстве случаев регистрируется в группе пациентов СНунФВ (10%) и СННФВ (9,8%), в то время как большая доля изолированного ДЖ была выявлена в группе пациентов с СНунФВ. Группа пациентов СНсФВ в большинстве случаев были представлены комбинированным состоянием: анемия + ДЖ (рис. 4).

При оценке конечных точек годового этапа наблюдения установлено, что большая частота госпитальной летальности регистрируется среди пациентов с изолированной анемией (2,8%; p = 0,0316), вместе с тем годовая летальность выше в группе пациентов с ДЖ (9,3%; p = 0,0201) (рис. 5).

Суммарное количество неблагоприятных событий в большем числе были выявлены в группе пациентов с ДЖ. В целом по суммарному количеству конечных точек в течение периода наблюдения наименее благоприятная группа (с точки зрения прогноза) – пациенты с ДЖ; на 2 месте – пациенты с анемией и ДЖ; на 3 месте – пациенты с анемией (рис. 6).

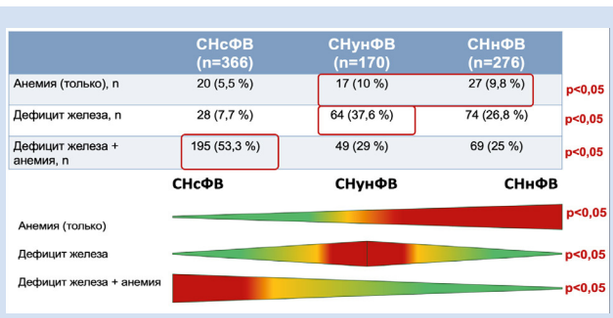


Рисунок 4. Термографические кривые распространенности ДЖ и анемии в разных фенотипах СН в периоде ОДСН (n = 812)

Примечание: *ДЖ – дефицит железа; СННФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса.*

Figure 4. Thermographic curves of the prevalence of ID and anemia in different phenotypes of HF during the period of ADHF (n = 812)

Note: *ID – iron deficiency; HFmrEF – heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction.*

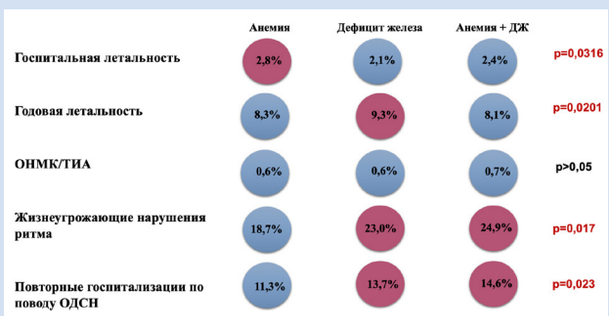


Рисунок 5. Неблагоприятные события в течение 1 года после эпизода госпитализации в группах сравнения в зависимости от наличия анемии и дефицита железа

Примечание: *p < 0,05 уровень статистической значимости (p общая для 3 групп). Красный цвет маркирует статистически значимые различия (худший прогноз). ДЖ – дефицит железа; ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака.*

Figure 5. Adverse events within 1 year after the hospitalization episode in the comparison groups depending on the presence of anemia and iron deficiency

Note: *p < 0.05 – level of statistical significance (overall p for 3 groups). Red color marks statistically significant differences (worse prognosis). ACA – acute cerebrovascular accident; ADHF – acute decompensated heart failure; ID – iron deficiency; TIA – transient ischemic attack.*

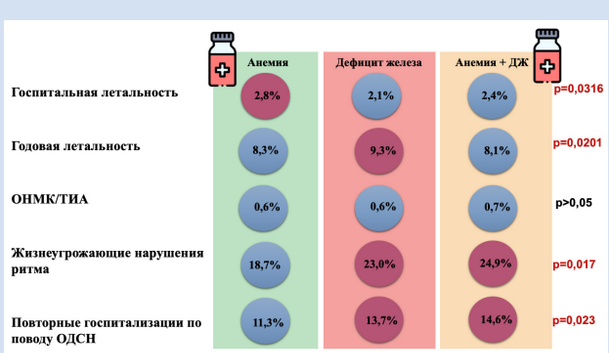


Рисунок 6. Группы риска (по цветам) в зависимости от суммарной частоты событий

Примечание: *Красным цветом выделена группа самого высокого риска (изолированный ДЖ), оранжевым – группа промежуточного риска (анемия + ДЖ), желтым – группа низкого риска (изолированная анемия). ДЖ – дефицит железа; ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака.*

Figure 6. Risk groups (by color) depending on the total frequency of events

Note: *Red color indicates the highest risk group (isolated iron deficiency), orange – intermediate risk group (anemia + iron deficiency), yellow – low risk group (isolated anemia). ACA – acute cerebrovascular accident; ADHF – acute decompensated heart failure; ID – iron deficiency; TIA – transient ischemic attack.*

На амбулаторном этапе до эпизода госпитализации большинство пациентов были низко приверженны к терапии. Данный анализ проводился на основании данных амбулаторных карт и опроса пациентов при поступлении. Так, лишь 13% пациентов с СНнФВ соблюдали четырехкомпонентную схему лечения СН. Остальные пациенты либо не получали рекомендуемую терапию вовсе, либо получали ее в неполном объеме.

При детальном анализе сопутствующей терапии установлено, что в группах пациентов с признаками анемии (в сравнении с группой «ДЖ»), достоверно чаще регистрировались назначения препаратов железа (группа «Анемия» и группа «Анемия + ДЖ») на госпитальном этапе и после выписке из стационара ($p < 0,05$) – что, в свою очередь, может свидетельствовать о том, что пациенты с ДЖ без признаков анемии чаще остаются без терапии. Коррекция ДЖ и анемии на догоспитальном этапе проводилась у 7,3% больных, преимущественно путем назначения пероральных препаратов железа.

Обсуждение

ДЖ – одна из наиболее частых нозологических единиц, встречающихся у пациентов с ОДСН, связанная с неблагоприятным прогнозом независимо от наличия критериев сопутствующей анемии. Одним из ключевых исследований, посвященных проблеме ДЖ у пациентов с ОДСН, стала работа зарубежных коллег, опубликованная в 2019 г., где из 503 включенных пациентов 270 (55%) имели СНсФВ, 160 (33%) – СНнФВ, и 57 (12%) – с СНунФВ. ДЖ был выявлен у 54% пациентов с СНнФВ и 56% пациентов с СНсФВ – что сопоставимо с результатами, полученными в настоящем исследовании. Авторы подчеркнули высокую распространенность ДЖ среди пациентов с ОДСН, независимо от фенотипа СН [13]. В исследовании Van Dalen et al. (2022) [14] на момент госпитализации ДЖ был выявлен у 71,8% пациентов (44,1% – абсолютный ДЖ, 27,7% – функциональный ДЖ). AlAayedi K. (2023) в своей работе проводил диагностику ДЖ у госпитализированных пациентов с ОДСН и СНсФВ – у 63% из них был диагностирован ДЖ согласно критериям Европейского общества кардиологии (ESC). При этом 54% пациентов с ДЖ также страдали анемией [15]. Полученные данные сопоставимы с многоцентровым исследованием “Iron deficiency and short-term adverse events in patients with decompensated heart failure” (Palau P., et al. 2021г.), включающем 1 701 пациента, где ДЖ был выявлен у 1 246 (73,3%) пациентов согласно определению ESC [16].

В.Ю. Мареев и соавт. [17] продемонстрировал высокую распространенность ДЖ среди пациентов с СН. В рамках обширного анализа, охватившего 498 пациентов (198 женщин и 300 мужчин), ДЖ был выявлен у 83,1% обследованных. Установлено, что пациенты с ДЖ были старше (медиана возраста составила 70,0 [63,0; 79,0] лет против 66,0 [57,0; 75,2] лет в группе без ДЖ ($p = 0,009$)) и имели более выраженные функциональные изменения миокарда. При этом только у 43,5% пациентов с ДЖ была диагностирована анемия, что подчеркивает независимость этих двух состояний [17]. В исследовании М.П. Смирновой [7] проведен анализ распространенности ДЖ среди 294 пациентов (средний возраст 71,3 ± 0,4 года) с ОДСН на фоне ишемической болезни сердца и/или артериальной гипертензии. Результаты продемонстрировали прогрессирующее снижение уровня сывороточного железа и коэффициента насыщения трансферрина по мере увеличения функционального класса ранее предшествующей ХСН. ДЖ был диагностирован у 72% обследованных ($n = 213$), с выраженным дисбалансом по гендерному признаку (78% случаев у женщин против 22% у мужчин). При этом сочетание ДЖ с анемией наблюдалось в 25% случаев, тогда как изолированная анемия без ДЖ – в 16% [7].

В исследовании, проведенном Ж.Д. Кобалавой и соавт. [11, 18], изучалась распространенность и прогностическая значимость ДЖ у пациентов с ОДСН. Результаты показали, что частота ДЖ варьировалась от 70% до 89% в зависимости от используемых диагностических критериев. При использовании критерия А (уровень ферритина < 100 мкг/л или ферритин 100–299 мкг/л в сочетании с КНТЖ < 20%) ДЖ был выявлен у 89% пациентов, включая абсолютный ДЖ у 153 (69%) и функциональный ДЖ у 46 (20%). Критерий Б (КНТЖ < 20% и уровень сывороточного железа < 13 мкмоль/л) показал наличие ДЖ у 70% пациентов [11, 18]. При анализе данных 223 пациентов с ОДСН было установлено, что по критерию (А) ДЖ без анемии наблюдался у 106 (47%) пациентов, ДЖ с анемией – у 93 (42%), а анемия без ДЖ – у 9 (4%). У 15 (7%) пациентов уровень гемоглобина и сывороточных маркеров обмена железа был в пределах нормы. При использовании критерия (Б) ДЖ без анемии был выявлен у 77 (35%) пациентов, ДЖ с анемией – у 79 (35%), а анемия без ДЖ – у 24 (11%). У 43 (19%) пациентов отклонений в содержании гемоглобина и сывороточных маркеров обмена железа не наблюдалось. Исследование подчеркивает высокую распространенность ДЖ среди пациентов с ОДСН и его независимость от наличия анемии. Авторы также отметили, что выбор диагностических критериев существенно влияет на выявляемость ДЖ, что подчеркивает необходимость стандартизации подходов к диагностике [11, 18].

В исследование, проведенное О.С. Уйманом [15], также была выявлена значимая связь между ДЖ и ОДСН. В ходе скрининга было обследовано 198 пациентов, из которых 154 находились на стадии

компенсации СН, а 44 – в стадии ОДСН. Результаты показали, что уровень гемоглобина и сывороточного железа у пациентов с ОДСН был на 8,9% ниже по сравнению с группой компенсации. Это указывает на более высокую распространенность анемии и ДЖ среди пациентов с ОДСН (52,3%) по сравнению с теми, кто находится на стадии компенсации (47,7%). Кроме того, ДЖ с нормальным уровнем гемоглобина наблюдался у 6,5% пациентов на стадии компенсации, в то время как среди пациентов с ОДСН таких не было [15].

В настоящем исследовании продемонстрировано, что большие значения NT-proBNP регистрировались среди пациентов с ДЖ, оцененным в первые сутки госпитализации по поводу ОДСН. Аналогичные данные продемонстрировал В.Ю. Мареев и соавт. (2022) [17]: каждое увеличение уровня NT-proBNP на 100 пг/мл ассоциировалось с повышением вероятности наличия ДЖ (ОШ 1,006 [1,002–1,011], p = 0,0152), а также в работе Е.А. Смирновой, где у пациентов с ДЖ зафиксирован достоверно более высокий уровень NT-proBNP (5 155,5 [3 267,3;9 786,3] пг/мл) по сравнению с группой без ДЖ (2 055,5 [708,8;2 839] пг/мл, p < 0,001) [19]. При этом интересно отметить, что наличие сопутствующей анемии не оказывало дополнительного влияния на уровень NT-proBNP у пациентов с ДЖ (5 683,0 [3 494,5;7 863,5] пг/мл при ДЖ с анемией vs 5 110,0 [2 779,0;10 140,0] пг/мл при изолированном ДЖ, p = 0,799) [19]. Дополнительные доказательства связи ДЖ с тяжестью СН получены в работе Ж.Д. Кобалавой и соавт. (2022), где у пациентов с ДЖ выявлены статистически значимо более высокие уровни маркеров воспаления и СН: С-реактивного белка, NT-proBNP и растворимой изоформы стимулирующего фактора роста, экспрессируемый геном 2, по сравнению с пациентами без нарушений метаболизма железа [18].

Полученные нами данные о неблагоприятных исходах представляют особый клинический интерес. Несмотря на то, что дизайн исследования не позволяет установить независимую прогностическую роль ДЖ, очевидна связь его наличия с худшим прогнозом. Наибольшая частота неблагоприятных событий (смерть + повторные госпитализации) в течение года наблюдалась именно в группе с изолированным ДЖ, что превышало аналогичные показатели в группах с изолированной анемией и даже с их сочетанием. Это подчеркивает возможную недооценку ДЖ как фактора риска в рутинной практике, где основное внимание часто уделяется лишь коррекции анемии. Пациенты с изолированным ДЖ реже получали соответствующую терапию, что могло внести вклад в ухудшение их отдаленного прогноза.

Заключение

Результаты проведенного одноцентрового когортного исследования демонстрируют высокую (60%) распространенность ДЖ среди пациентов с ОДСН, которая варьирует в зависимости от фенотипа СН. ДЖ ассоциирован с более тяжелым течением заболевания (более высокий уровень NT-proBNP, выраженные структурно-функциональные изменения миокарда), полиморбидностью (сахарный диабет 2 типа, ожирение, хроническая болезнь почек) и неблагоприятным отдаленным прогнозом.

Обращает на себя внимание, что в реальной клинической практике коррекция ДЖ проводится преимущественно при наличии анемии, в то время как пациенты с изолированным ДЖ, имеющие наихудший прогноз, остаются без терапии. Таким образом, для достижения оптимальной медицинской практики важно проводить дальнейшие исследования, направленные на изучение механизмов развития ДЖ при ОДСН, разработку новых диагностических тестов и выявление лучших стратегий профилактики и лечения. Полученные данные подчеркивают необходимость персонализированного подхода к ведению пациентов с ОДСН с учетом фенотипа СН и статуса железа, что может способствовать снижению частоты неблагоприятных исходов в этой популяции.

Конфликт интересов

Ю.И. Гусельникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Б. Печерина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Дрень заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Н. Синькова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

В рамках Фундаментальной темы № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири (научный руководитель – академик РАН О.Л. Барбараш). Утверждена решением Ученого совета НИИ КПССЗ № 15 от 24.12.2021.

Информация об авторах

Гусельникова Юлия Игоревна, аспирант по специальности кардиология федерального государственного бюджетного

Author Information Form

Guselnikova Yulia I., Postgraduate Student in cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute

научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6288-1267

Печерина Тамара Борзалиевна, доктор медицинских наук, доцент главный врач федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4771-484X

Дрень Елена Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории патологии миокарда и трансплантации сердца федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5469-7638

Синькова Маргарита Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент доцент кафедры последипломной подготовки и сестринского дела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7604-5481

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6288-1267

Pecherina Tamara B., PhD, MD, Associate Professor, Chief Physician, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4771-484X

Dren Elena V., Junior Researcher of Laboratory of Myocardial Pathology and Heart Transplantation, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5469-7638

Sinkova Margarita N., PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Postgraduate Training and Nursing of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7604-5481

Barbarash Olga L., Academician of RAS, PhD, MD, Professor, Head of Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020.Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.

2. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галявич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю.,

Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4–14. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628

3. Ракишева А.Г., Куанышбекова Р.Т. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности 2023 года. Российский кардиологический журнал. 2024;29(2S):5841. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5841.

4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MSh, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay ChM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2020;141(9):e139–e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.

5. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12–21. doi: 10.18565/cardio.2015.5.12-21.

6. Signer CE, Biciusca V, Abdul-Razzak J, Popescu IAS, Georm̆neanu C, Singer MM, M̆rginean CM, Popescu M. Associated factors in pediatric patients admitted with severe iron-deficiency anemia in the last seven years – the experience of a single pediatric unit. Rom J Morphol Embryol. 2023;64(3):419–426. doi: 10.47162/RJME.64.3.1

7. Смирнова М.П., Чижов П.А. Факторы, ассоциированные с дефицитом железа у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(2):3367. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3367

8. Tajes M, Diez-Lopez C, Enjuanes C, Moliner P, Ferreiro JL, Garay A, Jiménez-Marrero S, Yun S, Sosa SG, Alcoberro L, González-Costello J, García-Romero E, Yañez-Bisbe L, Benito B, Comín-Colet J. Neurohormonal activation induces intracellular iron deficiency and mitochondrial dysfunction in cardiac cells. Cell Biosci. 2021;11:89. doi: 10.1186/s13578-021-00605-5.

9. Moliner P, Enjuanes C, Tajes M, Cainzos-Achirica M, Lupón J, Garay A, Jimenez-Marrero S, Yun S, Farré N, Cladellas M, Díez C, Gonzalez-Costello J, Comin-Colet J. Association between norepinephrine levels and abnormal iron status in patients with chronic heart failure: Is iron deficiency more than a comorbidity? J Am Heart Assoc. 2019;8:e010887. doi: 10.1161/JAHA.118.010887.

10. Silvestre OM, Goncalves A, Jr NW, Claggett B, Couper D, Eckfeldt JH, Pankow JS, Anker SD, Solomon SD. Ferritin levels and risk of heart failure–the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Eur J Heart Fail. 2017;19:340–347. doi: 10.1002/ejhf.701.

11. Кобалава Ж.Д., Лапшин А.А., Галочкин С.А. Прогностическое значение различных критериев дефицита железа у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия. 2023;32(4):30–35. doi: 10.32756/0869-5490-2023-4-30-35

12. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Железодефицитная анемия: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики. Гинекология. 2013;15(5). doi: 10.18565/therapy.2019.1.172-181.

13. Beale A, Carballo D, Stirnemann J, Garin N, Agoritsas T, Serratrice J, Kaye D, Meyer Ph, Carballo S. Iron deficiency in acute decompensated heart failure. J Clin Med. 2019;8(10):1569. doi: 10.3390/jcm8101569.

14. Van Dalen DH, Kragten JA, Emans ME, van Ofwegen-Hanekamp CEE, Klaarwater CCR, Spanjers MHA, Hendrick R, van Deursen CThBM, Brunner-La Rocca HP. Acute heart failure and iron deficiency: a prospective, multicentre, observational study. ESC Heart Fail. 2022;9(1):398–407. doi: 10.1002/ehf2.13737.

15. Уйман О.С., Переверзева А.П. Распространенность и клиническое значение анемии и дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. В: Медицина завтрашнего дня. Чита: ЧГМА; 2024:43–44.

16. Palau P, Llàcer P, Domínguez E, Tormo JP, Zakarne R, Mollar A, Martínez A, Miñana G, Santas E, Almenar L, Fácila L, De La Espriella R, Núñez E, Manzano L, Bayés-Genís A, Núñez J. Iron deficiency and short-term adverse events in patients with decompensated heart failure. Clin Res Cardiol. 2021;110(8):1292–1298. doi: 10.1007/s00392-021-01832-z.

17. Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В., Кобалава Ж.Д., Карапетян Л.В., Галочкин С.А., Казахмедов Э.Р., Лапшин А.А., Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Ефремушкина А.А., Киселева Е.В., Барбараш О.Л., Печерина Т.Б., Галявич А.А., Галеева З.М., Балеева Л.В., Козиолова Н.А., Веклич А.С., Дупляков Д.В., Максимова М.Н., Якушин С.С., Смирнова Е.А., Седых Е.В., Шапошник И.И., Макарова Н.А., Землянухина А.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В., Спиропулос Н.А., Середенина Е.М., Орлова Я.А., Ерусланова К.А., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Федин М.А. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования. Кардиология. 2022;62(5):4–8 doi: 10.18087/cardio.2022.5.n2083.

18. Кобалава Ж.Д., Лапшин А.А., Толкачева В.В., Галочкин С.А. Распространенность и клинические ассоциации дефицита железа у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью в зависимости от используемых диагностических критериев дефицита железа. Терапевтический архив. 2022;94(7):844–849. doi: 10.26442/00403660.2022.07.201716.

19. Смирнова Е.А., Седых Е.В., Якушин С.С., Субботин С.В. Распространенность и клиническое значение дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023;28(8):5413. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5413.

REFERENCES

1. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal – Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083 (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.

2. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., Vinogradova N.G., Galyavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Koziolova N.A., Malenkova V.Yu., Malchikova S.V., Mareev Yu.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shcherbinina E.V., Yakushin S.S. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Cardiology. 2021;61(4):4–14. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.

3. Rakisheva AG, Kuanyshbekova RT. 2023 Updated European Society of Cardiology guidelines on heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(2S):5841. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2024-5841.

4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M,

Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MSh, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay ChM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2020;141(9):e139–e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757

5. Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, Rylova AK, Pashkevich DD. The first open study of acute decompensated heart failure syndrome and comorbidities in the Russian Federation. Independent ORACUL-RF registry. Cardiology. 2015;55(5):12–21 (In Russ.). doi: 10.18565/cardio.2015.5.12-21.

6. Signer CE, Biciusca V, Abdul-Razzak J, Popescu IAS, Georgmăneanu C, Singer MM, Mărginean CM, Popescu M. Associated factors in pediatric patients admitted with severe iron-deficiency anemia in the last seven years – the experience of a single pediatric unit. Rom J Morphol Embryol. 2023;64(3):419–426. doi: 10.47162/RJME.64.3.1

7. Smirnova M.P., Chizhov P.A. Factors associated with iron deficiency in heart failure. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(2):3367. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2023-3367.

8. Tajes M, Diez-Lopez C, Enjuanes C, Moliner P, Ferreiro JL, Garay A, Jiménez-Marrero S, Yun S, Sosa SG, Alcoberro L, González-Costello J, García-Romero E, Yañez-Bisbe L, Benito B, Comín-Colet J. Neurohormonal activation induces intracellular iron deficiency and mitochondrial dysfunction in cardiac cells. Cell Biosci. 2021;11:89. doi: 10.1186/s13578-021-00605-5.

9. Moliner P, Enjuanes C, Tajes M, Cainzos-Achirica M, Lupón J, Garay A, Jimenez-Marrero S, Yun S, Farré N, Cladellas M, Díez C, Gonzalez-Costello J, Comin-Colet J. Association between norepinephrine levels and abnormal iron status in patients with chronic heart failure: Is iron deficiency more than a comorbidity? J Am Heart Assoc. 2019;8:e010887. doi: 10.1161/JAHA.118.010887.

10. Silvestre OM, Goncalves A, Jr NW, Claggett B, Couper D, Eckfeldt JH, Pankow JS, Anker SD, Solomon SD. Ferritin levels and risk of heart failure–the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Eur J Heart Fail. 2017;19:340–347. doi: 10.1002/ejhf.701.

11. Kobalava ZD, Lapshin AA, Galochkin SA. Prognostic significance of different iron deficiency criteria in patients with decompensated heart failure. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya – Clinical Pharmacology and Therapy. 2023;32(4):30–35 (In Russ.)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2023-4-30-35

12. Trukhan DI, Tarasova LV. Iron deficiency anemia: current issues of diagnosis, treatment and prevention. Gynecology. 2013;15(5). https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28281.

13. Beale A, Carballo D, Stirnemann J, Garin N, Agoritsas T, Serratrice J, Kaye D, Meyer Ph, Carballo S. Iron deficiency in acute decompensated heart failure. J Clin Med. 2019;8(10):1569. doi: 10.3390/jcm8101569.

14. Van Dalen DH, Kragten JA, Emans ME, van Ofwegen-Hanekamp CEE, Klaarwater CCR, Spanjers MHA, Hendrick R, van Deursen CThBM, Brunner-La Rocca HP. Acute heart failure and iron deficiency: a prospective, multicentre, observational study. ESC Heart Fail. 2022;9(1):398–407. doi: 10.1002/ehf2.13737.

15. Uyman OS, Pereverzeva AP. Prevalence and clinical significance of anemia and iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. In: Medicine of tomorrow. Chita: ChSMA; 2024:43–44 (In Russ.).

16. Palau P, Llàcer P, Domínguez E, Tormo JP, Zakarne R, Mollar A, Martínez A, Miñana G, Santas E, Almenar L, Fácila L, De La Espriella R, Núñez E, Manzano L, Bayés-Genís A, Núñez J. Iron deficiency and short-term adverse events in patients with decompensated heart failure. Clin Res Cardiol. 2021;110(8):1292–1298. doi: 10.1007/s00392-021-01832-z.

17. Mareev VYu, Begrambekova YuL, Mareev YuV, Kobalava ZhD, Karapetyan LV, Galochkin SA, Kazakhmedov ER, Lapshin AA, Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Efremushkina AA, Kiseleva EV, Barbarash OL, Pecherina TB, Galyavich AA, Galeeva ZM, Baleeva LV, Koziolova NA, Veklich AS, Duplyakov DV, Maksimova MN, Yakushin SS, Smirnova EA, Sedykh EV, Shaposhnik II, Makarova NA, Zemlyanukhina AA, Skibitsky VV, Fendrikova AV, Skibitsky AV, Spiropoulos NA, Seredenina EM, Orlova YA, Eruslanova KA, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON, Fedin MA. Iron deficiency in Russia heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. Kardiologiia. 2022;62(5):4-8. https://doi.org/10.18087/cardio.2022.5.n2083

18. Kobalava ZhD, Lapshin AA, Tolkacheva VV, Galochkin SA. Prevalence and clinical associations of iron deficiency in patients with decompensated heart failure, depending on the diagnostic criteria used for iron deficiency. Terapevticheskii arkhiv – Therapeutic Archive. 2022;94(7):844–849 (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2022.07.201716.

19. Smirnova EA, Sedykh EV, Yakushin SS, Subbotin SV. Prevalence and clinical significance of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal – Russian Journal of Cardiology. 2023;28(8):5413 (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5413.

Для цитирования: *Гусельникова Ю.И., Печерина Т.Б., Дрень Е.В., Синькова М.Н., Барбараш О.Л. Клинико-прогностическое значение дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: результаты одноцентрового когортного исследования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 6-16. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-6-16*

To cite: *Guselnikova Yu.I., Pecherina T.B., Dren E.V., Sinkova M.N., Barbarash O.L. Prevalence and clinical significance of iron deiciency in patients with acute decompensated heart failure: results of a single-center cohort study. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 6-16. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-6-16*

УДК 616.13-004.6:616.12-005.4
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-17-28

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ И КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Т.И. Гайгиев[1, 2], Н.А. Николаев[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, 12, Омск, Российская Федерация, 644099; [2] Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клиническая медико-санитарная часть № 9» Российская Федерации, ул. 5-я Кордная, 73, Омск, Российская Федерация, 644018

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Мультифокальный атеросклероз характеризуется поражением двух и более сосудистых бассейнов. Высокая распространенность мультифокального атеросклероза характеризуется ухудшением прогноза. Проведен клинико-анамнестический анализ пациентов с мультифокальным атеросклерозом, а также комплексная оценка приверженности лечению. Полученные результаты демонстрируют преобладающую коморбидность и низкую приверженность лечению у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, что требует новых подходов в профилактике сердечно-сосудистых событий у данной когорты пациентов.

Цель	Оценить клинико-анамнестическую характеристику и приверженность лечению пациентов с мультифокальным атеросклерозом, перенесших сердечно-сосудистое событие.
Материалы и методы	В исследование было включено 200 пациентов, из них 54 (27%) женщины и 146 (73%) мужчин в возрасте до 75 лет. Все пациенты перенесли сердечно-сосудистое событие, а также имеют документированный инструментальными методами исследования мультифокальный атеросклероз.
Результаты	Возраст пациентов, включенных в исследование, составил 65,0 [43,0; 74,0] лет. Пациенты, включенные в исследование, характеризовались высоким систолическим и диастолическим давление. У большинства мужчин отмечалась избыточная масса тела, со сходным увеличением окружности талии у обоих полов ($p = 0,626$). Основным клиническим диагнозом у всех пациентов была ишемическая болезнь сердца. Наличие мультифокального атеросклероза у пациентов подтверждалось наличием коронарного атеросклероза у 100% пациентов, а также поражением отдельных сосудистых бассейнов. Крайне низкое количество респондентов характеризуются достаточной приверженностью – 12%.
Заключение	Пациенты с мультифокальным атеросклерозом характеризуются высокой коморбидностью и низкой приверженностью лечению, что на прямую влияет на эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий

Ключевые слова Мультифокальный атеросклероз • Ишемическая болезнь сердца • Сердечно-сосудистое событие • Приверженность лечению

Поступила в редакцию: *31.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *19.12.2025;* ***принята к печати:*** *19.01.2026*

TREATMENT ADHERENCE AND CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

T.I. Gaygiev[1, 2], N.A. Nikolaev[1]

[1] Omsk State Medical University, 12, Lenina Street, Omsk, Russian Federation, 644099; [2] Clinical Medical and Sanitary Unit No. 9, 73, 5-ya Kordnaya Street, Omsk, Russian Federation, 644018

Highlights

• Multifocal atherosclerosis is characterized by the involvement of two or more vascular bed. The high prevalence of multifocal atherosclerosis is associated with a poorer prognosis. A clinical and anamnestic

Для корреспонденции: *Тагир Ибрагимович Гайгиев, dag-0515@mail.ru; адрес: ул. Полторацкого 60, г. Омск, Российская Федерация, 644030*
Corresponding author: *Tagir I. Gaigiev, dag-0515@mail.ru; 60, Poltoratskogo Street, Omsk, Russian Federation, 644030*

analysis of patients with multifocal atherosclerosis was conducted, along with a comprehensive assessment of treatment adherence. The obtained results demonstrate predominant comorbidity and low treatment adherence among patients with multifocal atherosclerosis, which calls for new approaches to the prevention of cardiovascular events in this patient cohort.

Aim	To evaluate the clinical and anamnestic characteristics and treatment adherence of patients with multifocal atherosclerosis who had experienced a cardiovascular event.
Methods	The study included 200 patients, including 54 (27%) women and 146 (73%) men aged 75 years or younger. All patients had experienced a cardiovascular event and had multifocal atherosclerosis documented by instrumental examination methods.
Results	The age of patients included in the study was 65.0 [43.0; 74.0] years. Patients included in the study were characterized by high systolic and diastolic blood pressure. Most men were overweight, with a similar increase in waist circumference in both sexes (p = 0.626). The primary clinical diagnosis in all patients was coronary artery disease. The presence of multifocal atherosclerosis in patients was confirmed by the presence of coronary atherosclerosis in 100% of patients, as well as by involvement of individual vascular beds. A very low proportion of respondents –12% were characterized as sufficiently adherent.
Conclusion	Patients with multifocal atherosclerosis are characterized by high comorbidity and low adherence to treatment, which directly affects the effectiveness of ongoing therapeutic and preventive measures.
Keywords	Multifocal atherosclerosis • Coronary artery disease • Cardiovascular event • Treatment adherence

Received: *31.10.2025;* ***received in revised form:*** *19.12.2025;* ***accepted:*** *19.01.2026*

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тета
КОП-25 – опросник количественной оценки приверженности
МФА – мультифокальный атеросклероз
ППТ – площадь поверхности тела

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с атеросклеротическим поражением артерий, несмотря на интенсификацию управления сердечно-сосудистыми рисками остаются наиболее распространенными среди населения экономически развитых стран, выступая одной из основных причин инвалидизации и смертности, составляя около 16 % от общего числа смертей в мире [1, 2]. Атеросклеротическое поражение двух и более сосудистых бассейнов определяется как мультифокальный атеросклероз (МФА). Введение этого понятия в медицинскую практику обусловлено доказанной системностью атеросклеротического процесса, со склонностью к прогрессированию и ухудшению прогноза [3]. Ежегодно экономический ущерб Российской Федерации от сердечно-сосудистой смертности оценивается в 3,2% валового внутреннего продукта (ВВП), что представляет одну из угроз национальной безопасности в сфере охраны здоровья населения [4]. В Указе Президента Российской Федерации «О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 г.» усовершенствование оказания медицинской помощи, в первую очередь кардиоваскулярным больным, указано в качестве одной из целей и приоритетных направлений развития отечественной медицины [5].

Широкое распространение МФА показано в крупных эпидемиологических исследованиях, наиболее известным из которых является регистр REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) [6]. Согласно его данным, распространенность МФА составила около 16%, при этом среди пациентов с ишемической болезнь сердца (ИБС) 24,7% имели сопутствующее поражение артерий нижних конечностей и экстракраниальных артерий, а у 61,5% пациентов с поражением артерий нижних конечностей выявлена ИБС и поражение экстракраниальных артерий. Регистр CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines), включивший 95 749 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST показал, что 10 675 пациентов имели поражение двух артериальных бассейнов и 1 556 пациентов поражение трех бассейнов [7]. Исследование AGATHA (a Global

Atherothrombosis Assessment) включавшее 8 891 человек продемонстрировало, что 7 099 человек (79,8% о всех участников) имели атеросклеротический процесс, в том числе 27,6% поражение двух сосудов и 7,1% – трех сосудов [8]. В исследовании А.Н. Сумина с соавторами, включавшем 1 018 пациентов (193 женщины и 825 мужчин), МФА диагностирован в 27,3% случаев [9].

При анализе данных регистров и локальных исследований распространенность МФА составляет от 13,5 до 94%. Такой разброс связан как с разной методикой оценки наличия МФА, так и с отсутствием единого регистра пациентов [10].

В России одной из актуальных проблем пациентов с МФА, является потребность в оптимизации терапевтического и хирургического лечения. Согласно стандартам оказания медицинской помощи, для пациентов с периферическим атеросклерозом, диспансерное наблюдение осуществляется у хирургов общего профиля с консультированием кардиологами и сердечно-сосудистыми хирургами по показаниям, что выводит профилактику развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с МФА за рамки целевого ведения пациента. Исследование REACH показало, что назначение гиполипидемической терапии пациентам с периферическим атеросклерозом во многом зависело от специальности врача, у которого наблюдались пациенты. Так, врачи-кардиологи назначали гиполипидемическую терапию в 78,9% случаев, а врачи общей практики и хирурги значительно реже – лишь в 37,1% случаев [11].

Немаловажной проблемой в лечении пациентов с МФА является приверженность лечению.

Оценка медицинской приверженности является сложной и до конца неизученной проблемой современной медицины. На сегодняшний день не существует золотого стандарта ее оценки [12]. Методы анкетирования – как инструменты оценки приверженности обладают рядом недостатков, однако, при всех недостатках, их применение в условиях реальной клинической практики является предпочтительным [13]. Одним из наиболее перспективных является опросник количественной оценки приверженности (КОП-25), который демонстрирует высокую чувствительность, специфичность и надежность [14].

Принимая во внимание высокую распространенность МФА, системность характера атеросклеротического процесса и ухудшение прогноза, изучение фенотипа пациента с МФА с оценкой приверженности лечению представляет и научный, и практический интерес.

Целью исследования стала клинико-анамнестическая характеристика и оценка приверженности лечению пациентов с МФА, перенесших сердечно-сосудистое событие.

Материалы и методы

В исследование было включено 200 пациентов, из них 54 (27%) женщины и 146 (73%) мужчин в возрасте до 75 лет. Критериями включения явились: инструментально подтвержденный МФА (ультразвуковое сканирование, КТ ангиография, прямая ангиография), сердечно-сосудистое событие в анамнезе (инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, реваскуляризация артериального русла), возраст до 75 лет, информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения: тяжелая сопутствующая патология с неблагоприятным прогнозом: злокачественные новообразования IV клинической группы, тяжелая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (фракция выброса менее 40% по Симпсону), резидуальный период острого нарушения мозгового кровообращения с сохранным неврологическим дефицитом (по Рэнкину 4 и 5 степень), психические заболевания; хроническая обструктивная болезнь легких высокого риска обострений, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1.73 м² (по формуле CKD-EPI); отказ от участия в исследовании. Клиническое обследование пациентов включало сбор жалоб, данных анамнеза; осмотр с определением веса, роста, индекса массы тела (ИМТ), площади поверхности тела (ППТ), окружности талии, частоты сердечных сокращений, артериального давления при поступлении в стационар. Артериальная гипертония (АГ) устанавливалась в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества – синдром повышения САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. [15]. Сахарный диабет диагностирован в соответствии с диагностическими критериями сахарного диабета и других нарушений гликемии: глюкоза плазмы натощак ≥ 7,0 ммоль/л; глюкоза плазмы через 2 часа после орального глюкозотолерантного теста ≥ 11,1 ммоль/л; гликированный гемоглобин ≥ 6,5%; случайный анализ крови на глюкозу ≥ 11,1 ммоль/л при наличии симптомов гипергликемии (полиурия, полидипсия, необъяснимая потеря веса) [16].

ИМТ рассчитывали по формуле: ИМТ = масса тела (кг) / рост (м)^2. ППТ рассчитывали по формуле Дюбуа и Дюбуа (модификация): ППТ = (вес (кг)^{0,425} × рост (см)^{0,725}) / ^{139,2}. Значение ИМТ ≥ 25,0–29,9 кг/м^2 – оценивалось как избыточная масса тела, а ИМТ ≥ 30 кг/м^2 оценивалось как ожирение. Критерием диагностики абдоминального (висцерального) ожирения являлась окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин [17].

Коронарографию с целью оценки анатомии коронарных артерий выполняли при помощи ангиографической системы Siemens Artis Zee (Германия). Под гемодинамически значимым поражением коронарной артерии подразумевалась окклюзия круп-

ной эпикардиальной артерии или сужение просвета более 75%.

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, почечных артерий и артерий нижних конечностей выполняли на ультразвуковом аппарате РуСкан 65 (НПО «Сканер», Россия). Критериями гемодинамически значимого стеноза являлись сужение просвета артерии более 70%, а также ускорение пиковой систолической скорости в области стеноза более 180 см/с.

Статус курения и приема алкогольных напитков оценивали на основе анамнестических данных пациента.

Под малоподвижным образом жизни подразумевается образ жизни, характеризующийся низким уровнем физической активности и преобладанием сидячего или лежачего положения в течение большей части дня. Критериями малоподвижного образа жизни являлись количество шагов в день менее 7 000, так же время, затрачиваемое на физическую активность (менее 150 минут умеренной аэробной активности в неделю) по данным опроса пациента.

Приверженность лечению оценивали при помощи опросника КОП-25 [18].

Технология КОП-25 основана на математическом расчете результата исследования приверженности в номинальной шкале с установленной точностью, в процентах от максимально возможного расчетного значения (технология количественной оценки приверженности), и универсальна для всех вариантов анкет. Автоматизировано с помощью онлайн-калькулятора (http://www.prognoz-med.ru), либо в ручном режиме (по формулам) рассчитывают показатели приверженности (в процентах от теоретически возможной, т.е. от 100%): «приверженность лекарственной терапии», «приверженность медицинскому сопровождению», «приверженность модификации образа жизни» и их интегральный показатель – «приверженность лечению» [19]. Показатели приверженности уровень значений в интервале до 50% интерпретируют как «низкий», 50 – 75% как «средний», более 75% – как «высокий».

Под приверженностью лекарственной терапии понимается способность пациента неопределенно долго выполнять рекомендации врача по приему препаратов [20].

Под приверженностью медицинскому сопровождению понимается способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении периодического медицинского наблюдения и самоконтроля состояния здоровья на протяжении неопределенно долгого времени [21].

Приверженность модификации образа жизни – это способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении изменения диеты, физических нагрузок и ограничения нежелательных привычек на протяжении неопределенно долгого времени [21].

Приверженность лечению – интегративный количественный показатель, характеризующий комплексную способность пациента выполнять рекомендации в отношении лекарственной терапии, медицинского сопровождения и модификации образа жизни на протяжении неопределенно долгого времени [21].

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием прикладной программы Statistica 12.0 (Statsoft Inc., США). Анализ вида распределения количественных признаков по критерию Шапиро–Уилка. При несоответствии характера распределения признака закону нормального распределения обработка данных проводилась с помощью непараметрических методов статистического анализа: критерия Манна–Уитни (для независимых групп). Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Оценка сравнения качественных показателей проводилась с использованием критерия χ^2 (chi-squrae) Пирсона. Уровень критической значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты

Возраст пациентов, включенных в исследование, составил 65,0 [43,0; 74,0] лет. 27% пациентов были женщины, средний возраст которых составил 65,5 [46,0; 74,0] и 73% мужчин – средний возраст 65,0 [43,0; 74,0]. Подробная клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1. В зарегистрированном браке проживали 36 (66%) женщин и 125 (85%) мужчин. Пациенты, включенные в исследование, характеризовались высоким систолическим и диастолическим давление, соответствующее 1 степени АГ согласно актуальным клиническим рекомендациям. У большинства мужчин отмечалась избыточная масса тела, со сходным увеличением окружности талии у обоих полов (p = 0,626). 25% пациентов на момент исследования курили, в подавляющем случае мужчины – 44 пациента. Употребление крепких алкогольных напитков отметили 55% пациентов. Малоподвижным образом жизни характеризуются 24% женщин и только 10% мужчин (p = 0,013). Представленные данные демонстрируют комплекс факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза [22].

Основным клиническим диагнозом у всех пациентов была ИБС, представленная в острой форме и стабильной с высоким функциональным классом. В *рисунке* представлена структура основного заболевания.

По локализации инфаркт миокарда передней

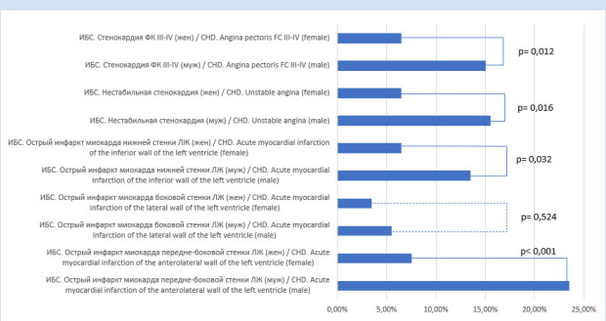
стенки диагностирован традиционно в подавляющем числе случаев – у 23,5% мужчин и 7,5% женщин.

В табл. 2 представлена частота сопутствующей патологии без уточнения тяжести течения.

АГ является традиционным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Ее высокая частота у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями подтверждена многочисленными рандомизированными исследованиями, что получило подтверждение в данном исследовании. Высокие цифра артериального давления в основном обусловлены измерением в первые сутки госпитализации пациентов.

Одним из независимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний являются избыточная масса тела и ожирение, Увеличение показателя ИМТ, прямо коррелирует с развитием атеросклеротического процесса. Избыточная масса тела была выявлена у 74 (37%) пациентов. Ожирение различной степени выявлено у 100 (50%) пациентов, из которых 75 (37,5%) имели ожирение 1 степени, 21 (10,5%) – ожирение 2 степени, 4 (2%) – ожирение 3 степени.

Наличие МФА у пациентов подтверждалось наличием коронарного атеросклероза у 100% пациентов, а также поражением отдельных сосудистых бассейнов. Атеросклероз артерий нижних конеч-



Структура основного заболевания у пациентов (n = 200, % от общего количества)
Примечание: *ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛЖ – левый желудочек; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ФК – функциональный класс.*
The structure of the underlying disease in patients (n = 200, % of the total)
Note: *AMI – acute myocardial infarction; CHD – coronary heart disease; FC – functional class; LV – left ventricular.*

Таблица 2. Частота сопутствующей патологии (n = 200, % от общего количества)
Table 2. Frequency of concomitant pathology (n = 200, % of the total)

Показатель / Parameter	Мужчины / Men	Женщины / Women	p
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease	46,5%	37%	0,229
Сахарный диабет 2 типа / Type 2 diabetes	14,3%	18,5%	0,476
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure	97,9%	96,3%	0,512
Гипертоническая болезнь / Hypertension	97,9%	94,4%	0,200
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease	6,8%	1,8	0,171
Язвенная болезнь желудка, в стадии ремиссии / Peptic ulcer of the stomach, in remission	4,1%	7,4%	0,236
Избыточная масса тела / Excess body weight	41%	25,9%	< 0,001
Ожирение / Fatness	43,1%	66,6%	< 0,001
Абдоминальное ожирение / Abdominal obesity	84,2%	94,4%	0,626

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов (n = 200)
Table 1. Clinical and demographic characteristics of the examined patients (n = 200)

Показатель / Parameter	Мужчины / Men (73%)	Женщины / Women (27%)	p
Вес, кг / Weight, kg	90,0 [48,0; 125,0]	85,0 [60,0; 120,0]	0,021
Рост, см / Height, cm	175,5 [157,0; 190,0]	163,0 [150,0; 184,0]	< 0,001
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2	29,25 [18,1; 40,1]	32,25 [23,5; 49,3]	< 0,001
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	109,0 [63,0; 136,0]	110,0 [68,0; 137,0]	0,626
ППТ, м^2 / BSA, m^2	2,07 [1,5; 2,51]	1,95 [1,67; 2,42]	< 0,001
ЧСС, уд/мин / HR, beats/min	74 [58; 93]	74 [64; 91]	0,939
САД, мм рт. ст. / SBP, mmHg	150,0 [130,0; 190,0]	150,0 [120,0; 180,0]	0,312
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mmHg	90,0 [70,0; 120,0]	90,0 [80,0; 110,0]	0,192
Курение / Smoking	30%	11%	0,006
Употребление алкоголя / Alcohol consumption	65%	27%	< 0,001
Малоподвижный образ жизни / Sedentary lifestyle	10%	24%	0,013

Примечание: *ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ППТ – площадь поверхности тела; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.*
Note: *BMI – body mass index; BSA – body surface area; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; SBP – systolic blood pressure.*

ностей по данным дуплексного сканирования был выявлен у 162 пациентов, гемодинамически значимое поражение артерий нижних конечностей у 8 пациентов. Атеросклероз бахиоцефальных артерий был выявлен у 184 пациентов, гемодинамически значимое поражение у 16 пациентов. Атеросклероз почечных артерий выявлялся реже (у 42 пациентов), что вероятнее всего обусловлено сложность ультразвуковой визуализации почечных артерий у пациентов с абдоминальным ожирением. В табл. 3 представлена структура МФА.

В табл. 4 представлены показатели приверженности лечению у пациентов МФА. Достаточная приверженность лекарственной терапии была выявлена лишь у – 16% пациентов. В результате проведенной оценки приверженности медицинскому сопровождению, ее достаточный уровень определен у 8,5% пациентов, а достаточную готовность изменению образа жизни продемонстрировали лишь 6% пациентов с МФА. При анализе интегральной приверженности, достаточный уровень выявлен у – 12% пациентов.

Состоящие в браке респонденты имели более высокий уровень приверженности медицинскому сопровождению ($p = 0,041$ мужчины, $p < 0,001$ женщины) и модификации образа жизни ($p = 0,019$ мужчины, $p = 0,016$ женщины), чем безбрачные.

Связь приверженности лечению с социальными факторами у пациентов с МФА представлена в табл. 5. Интегральная приверженность лечению значимо не различалась у респондентов в зависимости от наличия либо отсутствия группы инвалидности ($p = 0,520$), однако у респондентов, имеющих инвалидность отмечена статистически значимо ($p < 0,001$) более высокая приверженность медицинскому сопровождению. Различий в зависимости от других социальных факторов – уровня образования ($p = 0,512$) и трудовой занятости ($p = 0,620$) выявлено не было.

Среди мужчин с МФА лучшая приверженность лечению была характерна для состоящих в браке лиц с высшим образованием, некурящих, и не имеющих группы инвалидности. Для женщин с МФА определяющими оказались эти же факторы, за исключением группы инвалидности, не продемонстрировавшей заметной связи с уровнем приверженности. При оценке влияния курения, как независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений, на интегральную приверженность лечению выявлена высокая значимость этого фактора ($p < 0,001$). Атеросклероз брахиоцефальных артерий выявлен у 92% пациентов с ИБС, атеросклероз артерий нижних конечностей у 81% пациентов, а атеросклероз почечных артерий у 21% пациентов. Так же отмечена высокая распространенность основных факторов риска, влияющих на течение и прогноз у пациентов с МФА: пожилой возраст, табакокурение, малоподвижный образ жизни и др.

Таблица 3. Структура поражения периферического артериального русла у пациентов с МФА (n = 200)
Table 3. Structure of peripheral arterial lesion in patients with multifocal atherosclerosis (n = 200)

Сосудистый бассейн / Vascular	Гемодинамически незначимый стеноз / Hemodynamically insignificant stenosis	Гемодинамически значимый стеноз / Hemodynamically significant stenosis
Атеросклероз почечных артерий (муж/жен) / Atherosclerosis of the renal arteries (male/female) (p = 0,603)	16%	–
	5%	–
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (муж/жен) / Atherosclerosis of brachiocephalic arteries (male/female) / (p = 0,428)	62%	6%
	22%	2%
Атеросклероз артерий нижних конечностей (муж/жен) / Atherosclerosis of the arteries of the lower extremities (male/female) (p = 0,445)	55%	3%
	22%	1%

Таблица 4. Показатели приверженности лечению у пациентов с МФА
Table 4. Indicators of treatment adherence in patients with multifocal atherosclerosis

Показатель / Parameter	Мужчины / Men (n = 146)	Женщины / Women (n = 54)	P (U-критерий Манна-Уитни) / P (Mann-Whitney U-test)
	Me [Q1–Q3]		
Приверженность модификации образа жизни / Commitment to lifestyle modification, %	48,6 [12,0; 86,6]	52,1 [19,6; 80,5]	0,122
Приверженность медицинскому сопровождению / Commitment to medical care, %	42,2 [13,0; 90,2]	47,7 [21,3; 93,4]	0,081
Приверженность лекарственной терапии / Adherence to drug therapy, %	57,0 [13,3; 100]	66,4 [21,1; 87]	0,001
Интегральная приверженность лечению / Integral treatment commitment, %	50,8 [16,2; 88,3]	57,9 [20,7; 84,4]	0,005

Кроме этого пациенты с МФА характеризуются распространенной коморбидностью.

Обсуждение

МФА как системный процесс является одной из ведущих причин сердечно-сосудистых осложнений, инвалидизации и смертности как среди пожилого населения, так и среди лиц трудоспособного возраста.

Распространенность МФА остается не известной, но отмечается четкая тенденция к ее увеличению, что коррелирует с увеличением продолжительности жизни. МФА с поражением различных сосудистых бассейнов является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, инвалидизации и летальных исходов. Системность атеросклеротического процесса отмечается и в нашем исследовании.

Результаты работы показывают необходимость ранней оценки сосудистых бассейнов, представляющих важное клиническое значение в развитии сердечно-сосудистых событий, с целью интенсификации диспансерного наблюдения.

Обращает на себя внимание крайне низкое количество респондентов с достаточной интегральной приверженностью – 12%, что сопоставимо с результатами исследования Гоголашвили Н.Г. и Подзолковой В.И. [23, 24]. Согласно регистру КАМА, несмотря на очень высокий сердечно-сосудистый риск, пациенты с МФА продолжают курение и име-

Таблица 5. Зависимость приверженности лечению от социальных факторов у пациентов с МФА
Table 5. Dependence of treatment adherence on social factors in patients with multifocal atherosclerosis

Показатель / Parameter		Приверженность модификации образа жизни / Commitment to lifestyle modification, %	Приверженность медицинскому сопровождению / Commitment to medical care, %	Приверженность лекарственной терапии / Adherence to drug therapy, %	Интегральная приверженность лечению / Integral treatment commitment, %
		Мужчины / Men (n = 146)			
		Me [Q_1–Q_3]			
Образование/ Education	Среднее / Secondary education	37,7 [20,2; 72,2]	44,4 [27,4; 78,0]	44,0 [31,0; 80,5]	40,0 [32,3; 77,3]
	Среднее профессиональное / Secondary vocational education	46,2 [12,0; 86,6]	42,1 [13,0; 90,2]	55,5 [13,3; 93,4]	50,0 [16,2; 85,4]
	Высшее / Higher education	51,5 [31,6; 83,3]	43,4 [21,3; 90,2]	60,6 [42,2; 100]	52,6 [39,4; 88,3]
Статус курения/ Smoking status	Да / Yes	42,1 [12,0; 80,5]	34,0 [15,5; 90,2]	53,3 [22,2; 100]	48,3 [20,7; 88,3]
	Нет / No	51,4 [13,0; 86,6]	45,4 [13,0; 83,3]	60,3 [13,3; 96,6]	54,4 [16,2; 87,2]
Зарегистрированный брак / Registered marriage	Да / Yes	51,1 [12,0; 86,6]	44,4 [21,3; 90,2]	57,0 [13,3; 100]	51,3 [17,4; 88,3]
	Нет / No	35,8 [13,0; 69,3]	34,0 [13,0; 66,6]	57,0 [19,5; 69,4]	45,1 [16,2; 66,2]
Наличие группы инвалидности / The presence of a disability group	Да / Yes	33,3 [13,0; 58,3]	37,7 [13,0; 69,4]	40,0 [19,5; 69,4]	37,4[16,2; 64,3]
	Нет / No	48,8 [12,0; 86,6]	42,2 [15,5; 90,2]	57,0 [13,3; 100]	50,9 [17,4; 88,3]
		Женщины / Women (n = 54)			
		Me [Q_1–Q_3]			
Образование/ Education	Среднее / Secondary education	32,0 [20,2; 61,3]	35,0 [23,1; 49,0]	46,4 [36,0; 75,0]	38,6 [30,6; 66,1]
	Среднее профессиональное / Secondary vocational education	48,3 [19,6; 78,0]	46,5 [21,3; 87,0]	62,4 [31,1; 80,5]	54,8 [20,7; 77,7]
	Высшее / Higher education	61,3 [32,3; 80,5]	52,5 [34,0; 93,4]	55,5 [21,1; 87,0]	64,6 [39,7; 84,4]
Статус курения / Smoking status	Да / Yes	35,9 [20,2; 69,0]	37,7 [23,1; 56,2]	50,6 [40,1; 73,3]	44,2 [30,6; 67,4]
	Нет / No	56,1 [19,6; 80,5]	48,8 [21,3; 93,4]	68,0 [21,1; 87,0]	59,9 [20,7; 84,4]
Зарегистрированный брак / Registered marriage	Да / Yes	50,6 [19,6; 78,0]	48,8 [21,3; 87,0]	63,5 [21,1; 87,0]	57,4 [20,7; 80,3]
	Нет / No	53,6 [20,2; 80,5]	46,6 [23,1; 93,4]	69,3 [36,0; 87,0]	61,3 [30,6; 84,4]
Наличие группы инвалидности / The presence of a disability group	Да / Yes	50,1 [40,0; 64,4]	45,6 [34,0; 73,3]	63,0 [51,5; 76,6]	54,8 [45,9; 72,0]
	Нет / No	53,3 [19,6; 80,5]	47,7 [21,3; 93,4]	67,0 [21,1; 87,0]	58,7 [20,7; 84,4]

ет низкую физическую активность, а качество антитромботической и гиполипидемической терапии является недостаточным, что также подтверждается данным исследованием [25].

Интересным является выявленное влияние семейного статуса на уровень приверженности. Состоящие в браке мужчины и женщины демонстрировали статистически значимо более высокий уровень приверженности как медицинскому сопровождению, так и модификации образа жизни. Вероятно, данный факт отражает положительную роль социальной поддержки в процессе лечения хронических заболеваний.

В то же время наличие инвалидности не оказывало значимого влияния на интегральную приверженность, однако было связано с более высоким уровнем приверженности медицинскому сопровождению. Возможно, это обусловлено более частыми контактами таких пациентов с системой здравоохранения и повышенной медицинской наблюдаемостью. Отсутствие различий в зависимости от уровня образования и трудовой занятости может указывать на то, что социально-демографические характеристики не являются определяющими факторами приверженности в данной группе пациентов, в то время как поведенческие и психологические аспекты, напротив, играют ключевую роль.

Нами не были найдены исследования, посвященные комплексной оценке приверженности лечению у пациентов с МФА, но при этом имеется множество исследований, посвященных приверженности лекарственной терапии, что связано с исторически сложившейся практикой использования ограниченных по шкале опросников приверженности.

Из-за многогранности и сложности терапевтических подходов к пациентам с МФА, важно максимально точно определять уровень приверженности к медикаментозной терапии, изменению образа жизни и соблюдению медицинских рекомендаций для предотвращения негативных сердечно-сосудистых событий. Данная особенность диктует необходимость определения уровня приверженности лечению с целью индивидуализации лечения с целью повышения эффективности проводимых мероприятий, которым отвечает опросник КОП-25.

Из всех компонентов приверженности наиболее высокой является приверженность лекарственной терапии, что может быть обусловлено, в частности, льготным обеспечением пациентов, включенных в исследование в рамках приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 сентября 2022 г. N 639н. Все пациенты, включенные в исследование, ежедневно принимали гипотензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию (не учитывая препараты, получаемые в рамках коморбидной патологии). Общее количество лекарственных препаратов достигало 7 и более в сутки, при этом кратность приема препаратов 2 и более раза в день. Согласно консенсусу РНМОТ по оценке приверженности, при низком уровне приверженности лекарственной терапии лекарственные средства следует назначать в виде одного препарата или фиксированной комбинации препаратов, при этом одномоментное назначение нескольких препаратов значимо снижает готовность пациента к их приему, что подтверждается результатами данного исследования [26]. Данная особенность диктует необходимость более активного внедрения в клиническую практику использование «полипилюли», в частности у пациентов с льготным обеспечение лекарственными препаратами.

Пациенты с МФА, особенно после перенесенного сосудистого события в первые 2 года нуждаются в более активном медицинском сопровождении, однако недостаточная приверженность медицинскому сопровождению может стать причиной повторных сердечно-сосудистых событий. Программа диспансерного наблюдения за пациентами с недостаточной приверженность медицинскому сопровождению должная быть основана на минимально необходимой частоте плановых визитов, с ограничением количества выполняемых исследований. Визит к врачу и выполнение необходимых исследований должно производится в рамках одного лечебного учреждения и в один день, что так же может стать причиной повышения приверженности.

Учитывая, что в проведенном исследовании достаточная приверженность медикаментозному лечению была отмечена лишь у 16% пациентов, а к медицинскому сопровождению – у 8,5%, становится очевидным, что без системной оценки приверженности эффективность лечебных мероприятий остается низкой. Пациенты с МФА, как правило, имеют множество хронических заболеваний и вынуждены принимать несколько препаратов одновременно, что повышает риск нарушения схемы лечения. Оценка приверженности помогает врачу корректировать терапию с учетом реальных возможностей пациента и обеспечивать максимально возможный уровень приверженности.

Кроме того, выявление взаимосвязей между приверженностью и социально-демографическими характеристиками (например, семейным статусом, инвалидностью, наличием вредных привычек) позволяет прогнозировать поведение пациента и направлять усилия на формирование устойчивой мотивации. Так, показано, что наличие брака повышает уровень приверженности, что свидетельствует о значении социальной поддержки. Напротив, табакокурение ассоциировано с низким уровнем приверженности, что подчеркивает необходимость комплексных программ по отказу от курения в рамках ведения пациентов с МФА.

Таким образом, включение комплексной оценки приверженности в рутинную клиническую практику при ведении больных с МФА позволяет:

1. Повысить эффективность терапии за счет своевременного выявления и устранения факторов, препятствующих соблюдению лечебных рекомендаций;

2. Персонализировать подход к лечению, адаптируя терапевтические схемы под уровень осведомленности, мотивации и социальные условия пациента;

3. Снизить риск осложнений и повторных госпитализаций, так как приверженность напрямую связана с контролем факторов риска и стабилизацией атеросклеротического процесса;

4. Повысить качество жизни пациентов, формируя осознанное отношение к лечению и укрепляя партнерские отношения между врачом и пациентом.

Следовательно, комплексная оценка приверженности лечению является не просто инструментом мониторинга, но и важным компонентом стратегического управления заболеванием. Ее внедрение в клиническую практику способствует переходу от стандартного к пациент-ориентированному ведению больных с МФА, что особенно важно при хронических, многофакторных патологиях сосудистой системы.

К ограничениям исследования следует отнести размер выборки, технологические особенности сбора информации при анкетировании респондентов, а также влияния, связанные с диспансерным наблюдением при льготном обеспечении лекарственными препаратами в рамках приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 сентября 2022 г. N 639н, что может привести к влиянию неучтенных факторов, способных повлиять на результаты и достоверность конечных выводов.

Заключение

Пациенты с МФА имеют более высокую коморбидность и низкую приверженность лечению, что подчеркивает целесообразность оптимизации диспансерного наблюдения и мероприятий вторичной профилактики, а также важность комплексной оценки приверженности лечению при участии врача кардиолога. Опросник КОП-25 может стать инструментом, повышающим эффективность лечения пациентов с МФА.

Конфликт интересов

Т.И. Гайгиев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Николаев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Гайгиев Тагир Ибрагимович, ассистент кафедры экстремальной и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация; врач – сердечно-сосудистый хирург бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клиническая медико-санитарная часть № 9» Российская Федерации, Омск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1409-7531

Николаев Николай Анатольевич, доктор медицинских наук, доцент заведующий кафедрой экстремальной и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3758-4930

Author Information Form

Gaygiev Tagir I., Assistant Professor, Department of Extreme and Evidence-Based Medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation; Cardiovascular Surgeon, Clinical Medical and Sanitary Unit No. 9, Omsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1409-7531

Nikolaev Nikolai A., PhD, MD, Associate Professor, Head of the Department of Extreme and Evidence-Based Medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3758-4930

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

NNA – 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. Кухарчук, В. В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 3: 9–40.

2. WHO: reveals leading causes of death and disability worldwide, 2000–2019 [Elektronic resource]. – URL: https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-revealsleading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019 (date accessed: 10.12.2024).

3. Гайгиев Т.И., Боровикова О.А., Николаев Н.А. Мультифокальный атеросклероз: эпидемиология и приверженность лечению. Профилактическая медицина. 2024;27(8):107-113. doi: 10.17116/profmed202427081107

4. Глущенко, В.А. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения.Медицина и организация здравоохранения. 2019; 4: 56–61.

5. О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента Российской Федерации от 6 июня 2019 г. № 254 [Электронный ресурс]. – URL: http://base.garant.ru/72264534/ (дата обращения: 10.12.2024).

6. Krempf M., Parhofer K.G., Steg P.G., et al.; Reach Registry Investigators. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). Am J Cardiol. 2010;105(5):667-71.

7. Bhatt D.L., Peterson E.D., Harrington R.A., et al.; CRUSADE Investigators. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2009;30(10):1195-202. doi: 10.1093/eurheartj/ehp099

8. Fowkes F.G., Low L.P., Tuta S., et al.; AGATHA Investigators. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. Eur Heart J. 2006;27(15):1861-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehl114

9. Sumin A.N., Korok E.V., Gaĭfulin R.A., Bezdenezhnykh A.V., Barbarash O.L. Gender-specific features of the prevalence and clinical manifestations of multifocal atherosclerosis. Klin Med (Mosk). 2014;92(1):34-40.

10. Прудников А.Р., Щупакова А.Н. Мультифокальный атеросклероз - один из главных факторов риска, ускоряющий развитие острых сердечно-сосудистых событий. Медицинский академический журнал. 2018;18(2):29-42. doi: 10.17816/MAJ18229-42

11. Harris S.K., Roos M.G., Landry G.J. Statin use in patients with peripheral arterial disease. Journal of vascular surgery. 2016; 64 (6): 1881–1888

12. Eisenberger U., Wüthrich R.P., Bock A., et al. Medication adherence assessment: high accuracy of the new Ingestible Sensor System in kidney transplants. Transplantation. 2013; 96(3): 245-50.

13. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. с соавт. Приверженность лечению. Российское национальное руководство. М.: Издательский дом Академии Естествознания. 2022; 224.

14. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Балабанова А.А. и др. Шкала количественной оценки приверженности лечению «КОП-25»: актуализация формулировок, конструктная и факторная валидность и мера согласия. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(6):845-52. doi: 10.20996/1819-6446-2021-12-12.

15. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бобкова Н.В., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Вавилова Т.В., Виллевальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Иртюга Щ.Б., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиридзе Д.В., Недошивин А.О., Никулина С.Ю., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Саласюк Ф.С., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Троицкая Е.А., Чазова И.Е., Чесникова Е.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. с соавт. Приверженность лечению. Российское национальное руководство. М.: Издательский дом Академии Естествознания. 2022; 224.

16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 2021; 10. doi: 10.14341/DM12802

17. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А., Яшков Ю.И., Неймарк А.Е., Бирюкова Е.В., Бондаренко И.З., Бордан Н.С., Дзгоева Ф.Х., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Романцова Т.И., Старостина Е.Г., Стронгин Л.Г., Суплотова Л.А., Фадеев В.В. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):53-70. https://doi.org/10.14341/omet2018153-70

18. Николаев НА, Скирденко ЮП. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(1):74-8.

19. Harris S.K., Roos M.G., Landry G.J. Statin use in patients with peripheral arterial disease. Journal of vascular surgery. 2016; 64 (6): 1881–1888

20. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Васильева Л.В., Гринцевич Ю.П., Родионова Ю.Н. Приверженность к терапии статинами у пациентов с высоким и очень низким сердечно-сосудистым риском в условиях настоящего клиническая практика. Сеченовский вестник. 2020; 11 (1): 38–48. doi:10.47093/2218-7332.2020.11.1.38-48

21. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. с соавт. Приверженность лечению. Российское национальное руководство. М.: Издательский дом Академии Естествознания. 2022; 224.

22. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Ершова А.И., Иртюга О.Б., Карпов С.Р., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И., Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471

23. Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А. Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном этапе у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в крупном промышленном центре Восточной Сибири. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3135. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3135

24. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Васильева Л.В., Гринцевич Ю.П., Родионова Ю.Н. Приверженность к терапии статинами у пациентов с высоким и очень низким сердечно-сосудистым риском в условиях настоящего клиниче-

ская практика. Сеченовский вестник. 2020; 11 (1): 38–48. doi:10.47093/2218-7332.2020.11.1.38-48

25. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Батлук Т.И., Козиолова Н.А., Чесникова А.И., Васькин А.Ю., Токмин Д.С., Бакулин И.Г., Барбараш О.Л., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Изможерова Н.В., Камилова У.К., Кечеджиева С.Г., Ким З.Ф., Корягина Н.А., Миронова С.В., Митьковская Н.П., Немирова С.В., Нуриева Л.М., Петрова М.М., Полянская Е.А., Ребров А.П., Сваровская А.В., Смирнова Е.А., Сугралиев А.Б., Ховаева Я.Б., Шавкута Г.В., Шапошник И.И., Аймаханова Г.Т., Алиева М.Ю., Альмуханова А.Б., Апаркина А.В., Ахментаева Д.А., Башкинов Р.А., Бекишева Н.М., Белоусова Л.Н., Блохина Е.И., Бочкарева В.О., Буянова М.В., Валикулова Ф.Ю., Вендэ А.Д., Галявич А.С., Генкель В.В., Горбунова Е.В., Гордейчук Е.Д., Григоренко Е.А., Григорьева Е.В., Дабылова Г.М., Давыдкин И.Л., Евдокимов Д.С., Ермилова А.Н., Жангелова Ш.Б., Жданкина Н.В., Железняк Е.И., Ильянок Н.С., Капсултанова Д.А., Кароли Н.А., Карташова Е.А., Кузнецова А.С., Кумаритова А.Т., Магдеева Н.А., Макаров С.А., Мамадалиев О.А., Мельников Е.С., Мусрепов Н.Ж., Наматова Р.Я., Новикова М.В., Обухова И.А., Пономаренко Е.В., Рубаненко А.О., Рубаненко О.А., Сафроненко В.А., Сучкова Е.И., Сычева А.И., Тагаева Д.Р., Трубникова М.А., Трунина Т.П., Тыналиева Ш.А., Фролов А.Г., Хатламаджиян В.В., Хохлова Ю.И., Чернявина А.И., Чижова О.Ю., Шамбатов М.А., Шнюкова Т.В., Щукин Ю.В. Анализ реальной клинической практики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Результаты международного Клинического регистра по изучению популяции пАциентов с выявленным МультифокальныМ Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии (КАММА) (наблюдение – 12 месяцев). Российский кардиологический журнал. 2025;30(3):6152. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6152.

26. Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(1-2):259-71. doi:10.14300/mnnc.2018.13039

REFERENCES

1. Kukharchuk, V. V. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the purpose of prevention and treatment. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2020; 3: 9–40.

2. WHO: reveals leading causes of death and disability worldwide, 2000–2019 [Elektronic resource]. – URL: https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-revealsleading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019 (date accessed: 12/10/2024).

3. Gaigiev T.I., Borovikova O.A., Nikolaev N.A. Multifocal atherosclerosis: epidemiology and treatment adherence. Preventive medicine. 2024;27(8):107-113. doi: 10.17116/profmed202427081107

4. Glushchenko, V.A. Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems.Medicine and healthcare organization. 2019; 4: 56-61.

5. On the strategy for the development of healthcare in the Russian Federation for the period up to 2025: Decree of the President of the Russian Federation dated June 6, 2019 No. 254 [Electronic resource]. – URL: http://base.garant.ru/72264534 / (date of request: 10.12.2024).

6. Krempf M., Parhofer K.G., Steg P.G., et al.; Reach Registry Investigators. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). Am J Cardiol. 2010;105(5):667-71.

7. Hyatt D.L., Peterson E.D., Harrington R.A., et al.; CRUSADE Investigators. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2009;30(10):1195-202. doi: 10.1093/eurheartj/ehp099

8. Fowkes F.G., Low L.P., Tuta S., et al.; AGATHA Investigators. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. Eur Heart J. 2006;27(15):1861-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehl114

9. Sumin A.N., Korok E.V., Gaĭfulin R.A., Bezdenezhnykh A.V., Barbarash O.L. Gender-specific features of the prevalence and clinical manifestations of multifocal atherosclerosis. Klin Med (Mosk). 2014;92(1):34-40.

10. Prudnikov A.R., Shchupakova A.N. Multifocal atherosclerosis is one of the main risk factors accelerating the development of acute cardiovascular events. Medical Academic Journal. 2018;18(2):29-42. doi: 10.17816/MAJ18229-42

11. Harris S.K., Roos M.G., Landry G.J. Statin use in patients with peripheral arterial disease. Journal of vascular surgery. 2016; 64 (6): 1881–1888

12. Eisenberger U., Wüthrich R.P., Bock A., et al. Medication adherence assessment: high accuracy of the new Ingestible Sensor System in kidney transplants. Transplantation. 2013; 96(3): 245-50.

13. Nikolaev N.A., Martynov A.I., Skirdenko Yu.P. et al. Commitment to treatment. Russian National Leadership. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences. 2022; 224.

14. Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P., Balabanova A.A. and others. The COP-25 scale for quantifying treatment adherence: updating formulations, constructive and factorial validity, and a measure of consent. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2021;17(6):845-52. doi: 10.20996/1819-6446-2021-12-12.

15. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Bobkova N.V., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Irtyuga S.B., Kislyak O.A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebiridze D.V., Nedoshivin A.O., Nikulina S.Yu., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Salasyuk F.S., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Troitskaya E.A., Chasova I.E., Chesnikova E.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2024. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6117. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117. Nikolaev N.A., Martynov A.I., Skirdenko Yu.P. et al. Commitment to treatment. Russian National Leadership. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences. 2022; 224.

16. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 2021; 10. doi: 10.14341/DM12802

17. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V., Troshina E.A., Mazurina N.V., Shestakova E.A., Yashkov Yu.I., Neymark A.E., Biryukova E.V., Bondarenko I.Z., Bordan N.S., Dzgoeva F.H., Ershova E.V., Komshilova K.A., Mkrtumyan A.M., Petunina N.A., Romantsova T.I., Starostina E.G., Strongin L.G., Suplotova L.A., Fadeev V.V. National clinical guidelines for the treatment of morbid obesity in adults. 3rd revision (treatment of morbid obesity in adults). Obesity and metabolism. 2018;15(1):53-70. https://doi.org/10.14341/omet2018153-70

18. Nikolayev NA, Skirdenko YUP. The Russian universal questionnaire for the quantitative assessment of treatment adherence. Clinical pharmacology and therapy. 2018;27(1):74-8.

19. Harris S.K., Roos M.G., Landry G.J. Statin use in patients with peripheral arterial disease. Journal of vascular surgery. 2016; 64 (6): 1881–1888

20. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Vasilyeva L.V., Grintsevich Yu.P., Rodionova Yu.N. Adherence to statin therapy in patients with high and very low cardiovascular risk in the current clinical practice. Sechenovsky Bulletin. 2020; 11 (1): 38–48. doi:10.47093/2218-7332.2020.11.1.38-48

21. Nikolaev N.A., Martynov A.I., Skirdenko Yu.P. et al. Commitment to treatment. Russian National Leadership. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences. 2022; 224.

22. Yezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Dedov I.I., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eregin S.Ya., Ershova A.I., Irtyuga O.B., Karpov S.R., Karpov Yu.A., Kachkovsky M.A., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Konovalov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Martynov A.I., Meshkov A.N., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Obrezan A.G., Oleinikov V.E., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Rotar O.P., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Filippov A.E., Khalimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shaposhnik I.I., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Shlyakhto E.V. Lipid metabolism disorders. Clinical guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471

23. Gogolashvili N.G., Yaskevich R.A. The effectiveness of lipid-lowering therapy at the outpatient stage in patients with coronary heart disease living in a large industrial center of Eastern Siberia. Cardiovascular therapy and prevention. 2021;20(8):3135. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3135

24. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Vasilyeva L.V., Grintsevich Yu.P., Rodionova Yu.N. Adherence to statin therapy in patients with high and very low cardiovascular risk in the current clinical practice. Sechenovsky Bulletin. 2020; 11 (1): 38–48. doi:10.47093/2218-7332.2020.11.1.38-48

25. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Batluk T.I., Koziolova N.A., Chesnikova A.I., Vaskin A.Yu., Tokmin D.S., Bakulin I.G., Barbarash O.L., Grigorieva N.Yu., Gubareva I.V., Izmozherova N.V., Kamilova U.K., Kechedzhieva S.G., Kim Z.F., Koryagina N.A., Mironova S.V., Mitkovskaya N.P., Nemirova S.V., Nurieva L.M., Petrova M.M., Polyanskaya E.A., Rebrov A.P., Swarovskaya A.V., Smirnova E.A., Sugraliev A.B., Khovaeva Ya.B., Shavkuta G.V., Shaposhnik I.I., Aimakhanova G.T., Alieva M.Yu., Almukhanova A.B., Aparkina A.V., Akhmentayeva D.A., Bashkinov R.A., Bekisheva N.M., Belousova L.N., Blokhina E.I., Bochkareva V.O., Buyanova M.V., Valikulova F.Yu., Vendé A.D., Galyavich A.S., Genkel V.V., Gorbunova E.V., Gordeychuk E.D., Grigorenko E.A., Grigorieva E.V., Dabylova G.M., Davydkin I.L., Evdokimov D.S., Ermilova A.N., Zhangelova Sh.B., Zhdankina N.V., Zheleznyak E.I., Ilyanok N.S., Capsultanova D.A., Karoli N.A., Kartashova E.A., Kuznetsova A.S., Kumaritova A.T., Magdeeva N.A., Makarov S.A., Mamadaliev O.A., Melnikov E.S., Musrepov N.Zh., Namatova R.Ya., Novikova M.V., Obukhova I.A., Ponomarenko A.O., Rubanenko O.A., Safronenko V.A., Suchkova E.I., Sycheva A.I., Tagaeva D.R., Trubnikova M.A., Trunina T.P., Tynalieva Sh.A., Frolov A.G., Khatlamadzhiyan V.V., Khokhlova Yu.I., Chernyavina A.I., Chizhova O.Yu., Shambatov M.A., Shnyukova T.V., Shchukin Yu.V. Analysis of real clinical practice of managing patients with coronary artery disease and multifocal atherosclerosis. Results of the International Clinical Registry for the study of the population of patients with revealed multifocal Atherosclerosis in the Russian Federation and Eurasian countries (CAMMA) (follow–up period is 12 months). Russian Journal of Cardiology. 2025;30(3):6152. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6152 .

26. Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I. and others. The first Russian consensus on quantifying treatment adherence: basic principles, algorithms, and recommendations. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2018;13(1-2):259-71. doi:10.14300/mnnc.2018.13039

Для цитирования: *Гайгиев Т.И., Николаев Н.А. Приверженность лечению и клинико-анамнестические особенности пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 17-28. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-17-28*

To cite: *Gaygiev T.I., Nikolaev N.A. Treatment adherence and clinical and anamnestic characteristics of patients with multifocal atherosclerosis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 17-28. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-17-28*

УДК 616.12-008.46:616-07:612.017.1
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-29-40

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ И sST2 В РАЗВИТИИ ПОСТИНФАРКТНОЙ ХСН У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Е.В. Гостева[1], А.А. Крышка[1], А.Е. Чуприн[2]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, 85, Белгород, Российская Федерация, 308015; [2] Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Волоколамское шоссе, 116, Москва, Российская Федерация, 125371

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Биомаркеры, связанные с воспалением (вч-СРБ, NLR, SIRI) и фиброзом (sST-2) ассоциируются с хронической сердечной недостаточностью и представляют собой предикторы ухудшения течения ХСН.

• Результаты, полученные у пациентов пожилого возраста, подтверждают целесообразность измерения уровня растворимого ST2 для оценки клинического течения ХСН после перенесенного инфаркта миокарда без подъема ST.

• В отличие от традиционных биохимических маркеров воспаления, расчет по общему анализу крови индексов NLR и SIRI требует меньше времени, что способствует их более активному внедрению в медицинскую практику.

Актуальность	Одной из ведущих причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов пожилого возраста является недавно перенесенный инфаркт миокарда. Особый интерес вызывают биомаркеры воспаления, определяемые по общему анализу крови и растворимый ST2 (sST2), как маркер фиброза и ремоделирования миокарда. Однако их роль в формировании ХСН в постинфарктном периоде у пациентов пожилого возраста изучена недостаточно.
Цель	В рамках шестимесячного ретроспективно-проспективного наблюдения осуществить комплексную оценку потенциальных взаимосвязей между биомаркерами воспаления (С реактивный белок, NLR, MLR, SII, SIRI) и растворимым ST2 (sST2), а также определить их диагностическую значимость при хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста, перенесших инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.
Материалы и методы	В исследование включили 176 пациентов пожилого возраста, перенесших инфаркт миокарда без подъема ST (ИМбпST) 6 месяцев назад. Критерии включения: возраст 60–74 года; ИМбпST 6 месяцев назад; ХСН с умеренно низкой фракцией выброса ЛЖ на момент выписки. Обследование включало в себя эхокардиографию; анализ крови (общий, биохимический, уровень NT proBNP, С реактивного белка, sST 2); расчет воспалительных индексов по общему анализу крови (NLR – нейтрофилы/лимфоциты, MLR – моноциты/лимфоциты, SII – индекс системного воспаления, SIRI – индекс системного воспалительного ответа). Уровень sST 2 определяли методом ИФА (The RayBio® Human IL 1 R4/ST2 ELISA kit, США) по протоколу производителя. Для статистического анализа использовали программу StatTech v.4.9.5 (Россия).
Результаты	Наилучшие прогностические показатели демонстрировали вч-СРБ (AUC = 0,848, $p < 0,001$) и индекс NLR (AUC = 0,802, $p < 0,001$), за которыми следовал SIRI (AUC = 0,774, $p < 0,001$). Кроме того, результаты сравнения двух групп пациентов продемонстрировали, значимую ассоциацию повышенных уровней sST2 и маркеров воспаления с формированием ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка.
Заключение	У пациентов пожилого возраста с инфарктом миокарда без подъема ST и исходно умеренно низкой фракции выброса (41–49%) уровень sST-2 ≥ 31,00 нг/л через 6 месяцев после инфаркта достоверно выше при отсутствии восстановления

Для корреспонденции: *Елена Владимировна Гостева, yanavrn@yandex.ru; адрес: ул. Победы, 85, Белгород, Российская Федерация, 308015*

Corresponding author: *Elena V. Gosteva, yanavrn@yandex.ru; address: 85, Pobedy St., Belgorod, Russian Federation, 308015*

сократительной способности миокарда, чем при нормализации фракции выброса. Наибольшая дискриминационная способность установлена у индексов NLR и SIRI. Комплексная оценка sST-2, NLR/SIRI и клинических факторов позволяет стратифицировать пациентов для усиления персонализированной терапии и контроля.

Ключевые слова Хроническая сердечная недостаточность • Постинфарктный кардиосклероз • Биомаркеры воспаления • sST2 • Пожилой возраст

Поступила в редакцию: *04.12.2025;* ***поступила после доработки:*** *13.01.2026;* ***принята к печати:*** *29.02.2026*

THE ROLE OF BIOMARKERS AND sST2 IN THE DEVELOPMENT OF POSTINFARCTION CHF IN ELDERLY PATIENTS

E.V. Gosteva[1], A.A. Kryshka[1], A.E. Chuprin[2]

[1] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod State National Research University", 85, Pobedy St., Belgorod, Russian Federation, 308015; [2] Autonomous Non-Profit Organization Research Medical Center "Gerontology", 116, Volokolamsk Hwy., Moscow, Russian Federation, 125371

Highlights

• Biomarkers associated with inflammation (hf-CRP, NLR, SIRI) and fibrosis (sST-2) are associated with chronic heart failure and are predictors of worsening heart failure.

• The results obtained in elderly patients confirm the expediency of measuring the level of soluble ST2 to assess the clinical course of CHF after a myocardial infarction without ST elevation.

• Unlike traditional biochemical markers of inflammation, the calculation of NLR and SIRI indices based on a general blood test requires less time, which contributes to their more active implementation in medical practice.

Background One of the leading causes of chronic heart failure (CHF) in elderly patients is a recent myocardial infarction. There is particular interest in inflammatory biomarkers – those detectable via a complete blood count – and soluble ST2 (sST2) as a marker of myocardial fibrosis and remodeling. However, their role in the development of CHF during the post infarction period in elderly patients has not been sufficiently studied.

Aim To conduct a comprehensive assessment over a six month prospective follow up period of potential relationships between inflammatory biomarkers (C reactive protein, NLR, MLR, SII, SIRI) and soluble ST2 (sST2). Additionally, the objective is to determine their diagnostic significance in chronic heart failure among elderly patients who have experienced a non ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI).

Methods The study included 176 elderly patients who had suffered a non ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) six months prior. Inclusion criteria: age: 60–74 years; NSTEMI occurred six months earlier; CHF with moderately reduced left ventricular ejection fraction at the time of hospital discharge. Examination procedures included: echocardiography; blood tests (complete blood count, biochemical analysis, levels of NT proBNP, C reactive protein, and sST2); calculation of inflammatory indices from the complete blood count: NLR (neutrophil to lymphocyte ratio); MLR (monocyte to lymphocyte ratio); SII (systemic inflammation index); SIRI (systemic inflammatory response index). The sST2 level was determined using the ELISA method (The RayBio® Human IL 1 R4/ST2 ELISA kit, USA) according to the manufacturer's protocol. Statistical analysis was performed using StatTech v.4.9.5 (Russia).

Results The best prognostic indicators were demonstrated by: high sensitivity C reactive protein (hs CRP) (AUC = 0.848, $p < 0.001$); NLR index (AUC = 0.802, $p < 0.001$). This was followed by the SIRI index (AUC = 0.774, $p < 0.001$). Furthermore, a comparison of the two patient groups showed a significant association between elevated levels of sST2 and inflammatory markers and the development of CHF, depending on the left ventricular ejection fraction.

Conclusion	In elderly patients with myocardial infarction without ST elevation and initially moderately low EF (41–49%), the level of sST-2 ≥ 31.00 ng/l 6 months after the infarction was significantly higher in the absence of restoration of myocardial contractility than with normalization of the ejection fraction. NLR and SIRI indexes have the highest discrimination ability. A comprehensive assessment of sST-2, NLR/SIRI, and clinical factors allows stratification of patients to enhance personalized therapy and control.

Keywords	Chronic heart failure • Post infarction cardiosclerosis • Inflammatory biomarkers • sST2 • Elderly age

Received: *04.12.2025;* ***received in revised form:*** *13.01.2026;* ***accepted:*** *29.02.2026*

Список сокращений

вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
ДИ – доверительный интервал
ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема ST
ЛЖ – левый желудочек
ССЗ – сердечно сосудистые заболевания
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Введение

В последние десятилетия наблюдается рост бремени хронической сердечной недостаточности (ХСН) за счет увеличения распространенности ключевых факторов – демографического старения населения, нарастания числа модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, повышения выживаемости пациентов с сердечно сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Данные эпидемиологических исследований иллюстрируют увеличение пациентов с сердечной недостаточностью с 25,43 млн. до 55,50 млн. случаев с 1990 по 2021 г. [1]. Анализ возрастной структуры заболеваемости демонстрирует четкую зависимость распространенности ХСН от возраста: риск развития заболевания существенно возрастает после 60 лет [2–4]. Среди множества причин, приводящих к формированию ХСН отмечается увеличение роли инфаркта миокарда, который выступает как один из пусковых механизмов развития ХСН у пожилых пациентов [5–7].

Стратификация риска у пациентов с ХСН продолжает оставаться сложной задачей, так как международные рекомендации по-разному оценивают целесообразность использования биомаркеров для прогноза. Согласно рекомендациям ACC/AHA, определение натрийуретических пептидов и тропонина отнесено к I классу рекомендаций, а растворимого ST2 (sST2) получает более низкий класс рекомендаций. В то же время в рекомендациях ESC отсутствуют конкретные указания относительно прогностического применения биомаркеров при ХСН.

Патофизиологическая роль ключевых биомаркеров при ХСН обладает специфическими чертами: натрийуретические пептиды широко признаны в клинической практике как показатели гемодинамической перегрузки и растяжения миокарда, тропонин выступает надежным индикатором текущего повреждения кардиомиоцитов, а уровень sST2 свидетельствует об активации провоспалительных и профибротических процессов в миокарде [8]. При этом на уровень sST2 не оказывают существенного влияния такие факторы, как возраст, пол, индекс массы тела и сопутствующие заболевания [9].

В патогенезе сердечной недостаточности участвуют нарушения гемодинамики, активация нейрогуморальных систем (симпатической нервной системы и ренин ангиотензин альдостероновой системы), а также цитокиновые реакции. В последние годы особое значение придается воспалению: нейрогуморальная активация и гемодинамическая перегрузка могут провоцировать воспалительные процессы в миокарде, ухудшая его функцию, особенно в старших возрастных категориях [9, 10]. Эта устойчивая воспалительная реакция рассматривается как важный фактор прогрессирования ХСН, хотя целенаправленная противовоспалительная терапия не показала ожидаемой эффективности, что указывает на недостаточную изученность воспалительных механизмов при ХСН. В настоящее время активно исследуются системные воспалительные показатели, рассчитываемые по общему анализу крови (соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), лимфоцитов и моноцитов (MLR), тромбоцитов и лимфоцитов (PLR) и др.), преимущество которых в низкой стоимости, простоте определения, что делает их перспективными для ранней оценки риска развития и прогрессирования ССЗ в клинической практике [11, 12].

Внедрение биомаркеров в клиническую практику – непрерывный процесс, требующий четкого понимания их диагностических возможностей и ограничений для улучшения ведения пациентов. Интерес вызывают биомаркеры воспаления, определяемые по общему анализу крови и растворимый ST2 (sST2), как маркер фиброза и ремоделирования миокарда.

Особого внимания заслуживают пациенты пожилого возраста, перенесшие инфаркт миокарда без подъема ST (ИМбпST) и умеренно низкой фракцией выброса (ФВ) (41–49%), так как с одной стороны имеют высокий риск неблагоприятного исхода, с другой возможность своевременного вмешательства, позволяющего предотвратить прогрессирование сердечной недостаточности. Кроме того, они редко включаются в исследования (фокус либо на сохранной, либо на резко сниженной ФВ), а рекомендации во многом основаны на данных, полученных у более молодых пациентов [13].

Цель исследования – в рамках шестимесячного ретроспективно-проспективного наблюдения осуществить комплексную оценку потенциальных взаимосвязей между биомаркерами воспаления (С реактивный белок, NLR, MLR, индекс системного иммунного воспаления (SII), индекс системного воспалительного ответа (SIRI) и растворимым ST2 (sST2), а также определить их диагностическую значимость при ХСН у пациентов пожилого возраста, перенесших инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.

Материалы и методы

В ретроспективно-проспективное исследование включено 176 пациентов, которые по данным медицинской документации за 6 месяцев до момента обследования перенесли ИМбпST. Диагноз был выставлен в соответствии с Клиническими рекомендациями «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» [14].

1-я точка (ретроспективный этап). В 2023–2025 гг. на основании выписных эпикризов и иных документов из базы территориальной медицинской информационной системы проведен отбор 176 пациентов, перенесших ИМбпST, 2-я точка (проспективный этап). Через 6 месяцев после перенесенного инфаркта пациентов активно приглашали на лабораторно-инструментальные исследования (в том числе, определяли растворимый белок подавления онкогенности, экспрессирующийся геном 2 (sST-2).

Критерии включения: пациенты в возрасте 60–74 года, за 6 месяцев до включения в исследование перенесшие ИМбпST и имевшие на момент выписки из стационара ХСН с умеренно сниженной ФВ левого желудочка (ЛЖ) (ФВ 41–49% по Симпсону), подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. К критериям невключения отнесены: повторный инфаркт миокарда, инсульт в течение 6 месяцев после выписки из стационара, пациенты с терминальной стадией заболеваний печени или почечной недостаточностью; гематологические, ревматологические и онкозаболевания в анамнезе, пороками сердца; острой или обострением хронической инфекции в течение последних 6 месяцев.

Через 6 месяцев после перенесенного ИМбпST всем участникам выполнили эхокардиографию и оценили ряд лабораторных показателей: общий анализ крови, концентрацию N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT proBNP), С реактивного белка, параметры метаболического профиля. Уровень sST 2 определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реактивов The RayBio® Human IL 1 R4/ST2 ELISA kit (США). После забора крови плазма, хранилась при температуре –70 °С в соответствии с требованиями производителя, повторная заморозка не допускалась. Калибровка и стандартизация проводились в соответствии с протоколом производителя. На основе общего анализа крови были рассчитаны воспалительные индексы – NLR (соотношение абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов), MLR (соотношение абсолютного количества моноцитов и лимфоцитов), индекс системного воспаления SII (SII = количество нейтрофилов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов), индекс системного воспалительного ответа SIRI (SIRI = количество нейтрофилов × количество моноцитов ÷ количество лимфоцитов). Диагноз ХСН устанавливали согласно Клиническим рекомендациям, одобренным Научно-практическим Советом Минздрава России «Хроническая сердечная недостаточность» (2020) [14].

Пациенты постоянно принимали сопоставимую медикаментозную терапию – двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин 100 мг/сутки + клопидогрель 75 мг/сутки), бета-блокаторы (бисопролол 5–10 мг/сутки), статины (аторвастатин 20–40 мг/сутки, по необходимости эзетимиб 10 мг/сутки), юперио (200–400 мг/сутки), при непереносимости отдельных компонентов юперио назначены ингибиторы АПФ (периндоприл 10 мг/сутки, фозиноприл 10 мг/сутки), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин 5–10 мг/сутки), эплеренон (50 мг/сутки), ИНГЛТ2 (эмпаглифлозин 10 мг/сутки или дапаглифлозин 10мг/сутки), при необходимости диувер (2,5–5мг/сутки), апиксабан (10 мг/сутки).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполняли с применением программы StatTech v.4.9.4 (Россия). Оценку нормальности распределения количественных показателей проводили по критерию Шапиро–Уилка. В соответствии с характером распределения данные представлены как медиана с межквартильным размахом (Me [Q1; Q3]) или среднее арифметическое со стандартным отклонением (M ± SD). Для оценки различий между группами по количественным показателям использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни, а для анализа категориальных переменных – критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Прогно-

стическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Дискриминационную способность признаков анализировали с помощью ROC-кривых, точку отсечения определяли по максимальному индексу Юдена. Уровень значимости установлен при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристики, включенных в исследование пациентов с ИМбпST на 3 сутки после госпитализации представлены в табл. 1. Реваскуляризация методом ЧКВ была проведена 67 пациентам, из них у 26 (38,8%) выявлено многососудистое повреждение.

Через 6 месяцев терапии, всем, включенным в исследование пациентам была проведена эхокардиография, общий анализ крови с расчетом индексов воспаления, высокочувствительного С реактивного белка (вч-СРБ), NT-proBNP, sST-2. В зависимости от ФВ ЛЖ выделено две группы – с восстановленной фракцией выброса ЛЖ (группа 1, n = 142 чел.) и с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (группа 2, n = 34 чел.). Полученные результаты представлены в табл. 2.

Наличие артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, сахарного диабета 2 типа, ожирения и курения ассоциируется с отсутствием восстановления ФВ ЛЖ у пожилых пациентов после ИМбпST. Данные клинические состояния могут

Таблица 1. Исходные характеристики включенных в исследование пациентов с ИМбпST на 3 сутки после госпитализации, Me [Q1; Q3]
Table 1. Baseline characteristics of patients with non-STEMI assessed on day 3 after hospitalization, Me [Q1; Q3]

Показатель, единицы измерения / Parameters, units of measurement	Пациенты / Patients (n = 176)
Возраст, лет / Age, years	67 [63; 71]
Мужчины/женщины, чел. / Men/women, people (%)	146 (83,0)/30 (17,0)
Проведена реваскуляризация, чел. / Revascularization, people (%)	67 (38,1)
АГ, чел. / AH, people (%)	125 (71,0%)
ФП, чел. / AF, people (%)	26 (14,8%)
СД 2 типа, чел. / Type 2 DM, people (%)	40 (22,7%)
Ожирение, чел. / Obesity, people (%)	70 (39,8%)
Курение / Smoking	43 (24,4%)
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2	29,6 [26,1; 33,3]
ТШХ, м / T6MW, m	330,0 [310,0; 360,0]
NT-proBNP, нг/л / ng/L	745,0 [578,0; 924,5]
ФВ ЛЖ / LV EF (%)	45,00 [41,00, 48,00]
КСО ЛЖ, мл / LVEDV, mL	77,0 [65,5; 90,0]
КДО ЛЖ, мл / LVESV, mL	142,0 [128,0; 150,0]
СКФ, мл/мин/1,73м^2 / GFR mL/min/1.73 m^2	76,0 [67,0; 86,0]
ОХС (ммоль/л) / TC (mmol/L)	4,85 [3,95, 5,90]
ХС-ЛПВП (ммоль/л) / HDL-C (mmol/L)	1,18 [0,87, 1,39]
ХС-ЛПНП (ммоль/л) / LDL-C (mmol/L)	2,15 [1,78, 2,56]
Триглицериды (ммоль/л) / Triglycerides (mmol/L)	1,40 [0,96, 1,76]
вч-СРБ, мг/л / hf-CRP, mg/L	5,50 [4,70; 6,60]
Количество нейтрофилов / Neutrophils (109/л / L)	4,38 [3,41, 5,07]
Количество лимфоцитов / Lymphocytes (109/л / L)	1,42 [1,09, 1,78]
Количество моноцитов / Monocytes (109/л / L)	0,4 [0,34, 0,52]
Количество тромбоцитов / Platelets (109/л / L)	230,50 [184,00, 275,25]
NLR	2,77 [2,36; 4,16]
MLR	0,28 [0,19; 0,38]
SII	702,50 [381,25; 878,00]
SIRI	1,23 [0,69; 2,23]

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИМТ – индекс массы тела; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ОХС – общий холестерин; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ФВ – фракция выброса; ФП – фибрилляция предсердий; ХС-ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ХС-ЛПНП – липопротеины низкой плотности; MLR – моноциты/лимфоциты; NLR – нейтрофилы/ лимфоциты; NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид; SII – индекс системного воспаления; SIRI – индекс системного воспалительного ответа.*
Note: *AF – atrial fibrillation; AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; DM – diabetes mellitus; GFR – glomerular filtration rate; HDL-C – high-density lipoproteins; hf-CRP – highly sensitive C-reactive protein; LDL-C – low-density lipoproteins; LV EF – left ventricular ejection fraction; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVESV – left ventricular end-systolic volume; MLR – monocytes/lymphocytes; NLR – neutrophils/lymphocytes; NT-proBNP – N-terminal brain-promoting natriuretic peptide; SII – index of systemic inflammation; SIRI – systemic inflammatory response index; T6MW – six-minute walk test; TC – total cholesterol.*

рассматриваться в качестве предикторов сохранения умеренно низкой ФВ (ХСНунФВ) в постинфарктном периоде (табл. 3).

При анализе динамики лабораторных показателей по сравнению с исходными данными (принятыми за 100%) (рис. 1) установлено, что у пациентов с восстановленной фракцией выброса (> 50%) наблюдалось более выраженное снижение воспа-

Таблица 2. Клинические данные у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в зависимости от динамики ФВ ЛЖ
Table 2. Clinical parameters in patients with postinfarction cardiosclerosis depending on the dynamics of the left ventricular ejection fraction

Показатель, единицы измерения / Parameters, units of measurement	ФВ ЛЖ / LV EF		p-value
	Восстановленная ФВ / Recovered EF (> 50%) (n = 142)	ХСНунФВ / HFmrEF (40–49%) (n = 34)	
Возраст, лет / Age, years	67 [62; 69]	68 [65; 72]	0,845
ФВ ЛЖ / LV EF (%)	53,0 [52,0; 58,0]	44,0 [43,0; 47,0]	< 0,001
Проведена реваскуляризация, чел. / Revascularization, people (%)	67 (38,1)	0	$\chi^2 = 25{,}903$ p < 0,001
АГ, чел. / AH, people (%)	91 (64,1)	34 (100)	$\chi^2 = 17{,}191$ p < 0,001
ФП, чел. / AF, people (%)	8 (7,0)	18 (47,1)	$\chi^2 = 48{,}761$ p < 0,001
СД 2 типа, чел. / Type 2 DM, people (%)	25 (17,6)	15 (44,1)	$\chi^2 = 10{,}979$ p < 0,001
Ожирение, чел. / Obesity, people (%)	42 (29,6)	28 (82,4)	$\chi^2 = 31{,}896$ p < 0,001
Курение / Smoking	20 (14,1)	23 (67,7)	$\chi^2 = 42{,}627$ p < 0,001
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2	28,7 [25,9; 31,1]	31,0 [27,8; 33,3]	p < 0,001
ТШХ, м / T6MW, m	410 [383; 416]	345 [330; 366]	< 0,001

Примечание: *используемый метод: χ^2 и U-критерий Манна–Уитни. АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ЛЖ – левый желудочек; СД – сахарный диабет; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ФВ – фракция выброса; ФП – фибрилляция предсердий; ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса.*
Note: *The method used is χ^2 and the Mann–Whitney U-test. AF – atrial fibrillation; AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; DM – diabetes mellitus; HFmrEF – heart failure with mildly reduced ejection fraction; LV EF – left ventricular ejection fraction; T6MW – six-minute walk test.*

Таблица 3. Изучаемые лабораторно-инструментальные показатели у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в зависимости от динамики ФВ ЛЖ через 6 месяцев наблюдения
Table 3. Studied laboratory-instrumental parameters in patients with postinfarction cardiosclerosis depending on the dynamics of the left ventricular ejection fraction after 6 months of follow-up

Показатель, единицы измерения / Parameters, units of measurement	ФВ ЛЖ / LV EF		p-value
	Восстановленная ФВ / Recovered EF (> 50%) (n = 142)	ХСНунФВ / HFmrEF (41–49%) (n = 34)	
NT-proBNP, нг/л / ng/L	529,0 [462,0; 630,0]	825,2 [637,0; 924,4]	< 0,001
ФВ ЛЖ / LV EF (%)	53,0 [52,0; 58,0]	44,0 [43,0; 47,0]	< 0,001
КСО ЛЖ, мл / LVEDV, mL	75,0 [67,0; 86,0]	80,0 [73,0; 107,0]	0,018
КДО ЛЖ, мл / LVESV, mL	142,00 [124,00; 150,00]	150,00 [144,00; 166,00]	< 0,001
вч-СРБ, мг/л / hf-CRP, mg/L	4,10 [3,20; 5,10]	4,82 [4,30; 5,20]	0,002
NLR	2,02 [1,80; 2,12]	2,56 [2,24; 3,01]	< 0,001
MLR	0,24 [0,18; 0,29]	0,28 [0,20; 0,32]	< 0,001
SII	382,00 [331,25; 676,50]	514,00 [405,00; 599,00]	0,003
SIRI	0,84 [0,68; 1,08]	1,21 [0,89; 1,60]	< 0,001
sST-2, нг/л / sST-2 ng/L	28,0 [25,0; 36,0]	37,0 [34,0; 40,0]	< 0,001

Примечание: *используемый метод: χ^2 и U-критерий Манна–Уитни. вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса; ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса; MLR – моноциты/лимфоциты; NLR – нейтрофилы/ лимфоциты; NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид; SII – индекс системного воспаления; SIRI – индекс системного воспалительного ответа; sST-2 – растворимый стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2.*
Note: *The method used is χ^2 and the Mann–Whitney U-test. hf-CRP – highly sensitive C-reactive protein; HFmrEF – heart failure with mildly reduced ejection fraction; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LV EF – left ventricular ejection fraction; LVESV – left ventricular end-systolic volume; MLR – monocytes/lymphocytes; NLR – neutrophils/lymphocytes; NT-proBNP – N-terminal brain-promoting natriuretic peptide; SII – index of systemic inflammation; SIRI – systemic inflammatory response index; sST-2 – soluble suppression of tumorigenicity 2.*

лительных маркеров по сравнению с группой без улучшения фракции выброса. В то же время показатели индекс массы тела и NT-proBNP в группе без улучшения фракции выброса имели тенденцию к росту, тогда как у пациентов с восстановленной ФВ наблюдалась их отрицательная динамика.

Полученные данные подтверждают роль системного воспаления в отсутствии восстановления сократительной способности миокарда.

Анализ вклада коморбидных состояний в отсутствие улучшения систолической функции у пациентов пожилого возраста выявил наиболее значимые предикторы – ожирение (относительный риск (RR) = 7,07, 95% доверительный интервал (ДИ) 3,086–16,181), фибрилляция предсердий (RR = 6,49, 95% ДИ 3,823–11,019), также значимы, но их влияние менее выражено – сахарный диабет (RR = 2,68, 95% ДИ 1,506–4,784) и артериальная гипертония (RR = 1,56, 95% ДИ 1,380–1,765), высокий вклад вносит курение (RR = 6,47 95% ДИ 3,441–12,154). При оценке sST-2 в зависимости от фенотипа ХСН, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни) (рис. 2).

При анализе данных через 6 месяцев после ИМбпST уровень sST-2 продемонстрировал хорошую дискриминационную способность в отношении разграничения пациентов по величине ФВ ЛЖ на момент обследования: площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,797 (95% ДИ: 0,702–0,893; $p < 0,001$). Пороговое значение sST-2 31,00 нг/мл, определенное по индексу Юдена, позволяет дифференцировать пациентов с сохранением умеренно низкой ФВ (41–49%) от пациентов с восстановленной ФВ (≥ 50%) через 6 месяцев после перенесенного ИМбпST (рис. 3). Полученная модель показала чувствительность – 90,9% и специфичность – 60,6%.

Таким образом, представленные результаты отражают ассоциацию между уровнем sST-2 и ФВ ЛЖ в через 6 месяцев после перенесенного ИМбпST.

Для оценки прогностической ценности изучаемых маркеров воспаления у пациентов пожилого возраста с ХСН был проведен ROC-анализ (табл. 4).

Статистическая достоверность результатов ($p < 0,001$) в сочетании с данными 95% ДИ свидетельствует о высокой дискриминационной способности анализа. Анализ прогностической ценности изучаемых маркеров воспаления продемонстрировал наивысшую диагностическую эффективность СРБ (AUC = 0,848), что позволяет считать его наиболее эффективным маркером, обеспечивающим сбалансированный баланс между чувствительностью и специфичностью. Высокую эффективность продемонстрировали индексы NLR и SIRI, при этом самой высокой специфичностью (87,9%) обладал SIRI, что делает его ценным для подтверждения ди-

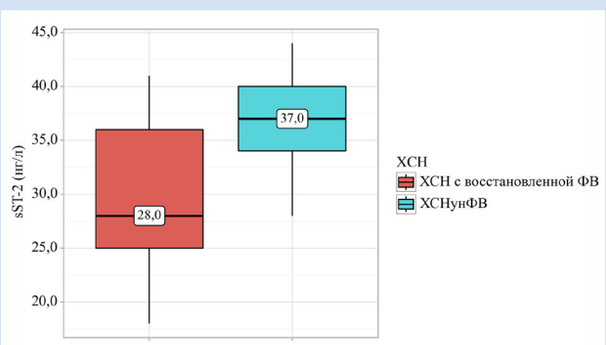


Рисунок 2. Анализ уровня sST-2 в зависимости от фенотипа ХСН

Примечание: *ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса; sST-2 – растворимый стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2.*

Figure 2. Analysis of the sST-2 level depending on the CHF phenotype

Note: *HFmrEF – heart failure with mildly reduced ejection fraction; sST-2 – soluble suppression of tumorigenicity 2.*

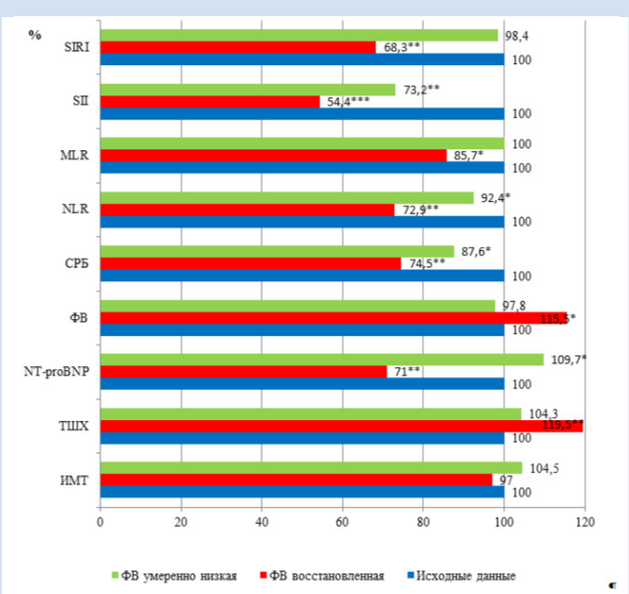


Рисунок 1. Профили биомаркеров и функциональных показателей у пациентов с благоприятным (восстановление ФВ) и неблагоприятным (сохранение ХСНунФВ) течением постинфарктного периода.

Примечание: *данные представлены в процентах от значений на момент включения в исследование; *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 – по сравнению с исходными данными. ИМТ – индекс массы тела; СРБ – С-реактивный белок; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ФВ – фракция выброса; MLR – моноциты/лимфоциты; NLR – нейтрофилы/ лимфоциты; NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид; SII – индекс системного воспаления; SIRI – индекс системного воспалительного ответа.*

Figure 1. Profiles of biomarkers and functional parameters in patients with favorable (recovery of LVEF) and unfavorable (maintenance of CHF) post-infarction period; data are presented as a percentage of values at the time of inclusion in the study

Note: **p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001 – compared with baseline data. BMI – body mass index; CRP – C-reactive protein; EF – ejection fraction; MLR – monocytes/lymphocytes; NLR – neutrophils/lymphocytes; NT-proBNP – N-terminal brain-promoting natriuretic peptide; SII – index of systemic inflammation; SIRI – systemic inflammatory response index; T6MW – six-minute walk test.*

агноза, однако невысокая чувствительность ограничивает использование с целью скрининга. Индексы SII и MLR обладают меньшей прогностической силой и специфичностью. Таким образом, NLR и SIRI могут служить дополнительными или альтернативными показателями, особенно в условиях, когда определение вч-СРБ недоступно (табл. 5).

Наиболее тесная ассоциация sST 2 установлена с КДО ЛЖ, СРБ, NLR и NT proBNP, что подчеркивает его значение как маркера воспаления и структурно-функционального ремоделирования ЛЖ.

Обсуждение

Связь между растворимым ST-2 и неблагоприятным прогнозом у пациентов с сердечной недостаточностью, в частности со сниженной ФВ ЛЖ, подробно описана в ряде недавних исследований [15, 16]. Однако доказательств, касающихся прогностической роли sST-2 у пожилых пациентов после ИМбпST, недостаточно. Полученные результаты указывают на то, что sST-2 может быть отнесен к дополнительным биомаркерам для оценки риска неблагоприятного течения ХСН в этой специфической группе пациентов.

В работе Шиляевой Н.В., и соавт. (2018) направленной на оценку прогностической значимости растворимого ST 2 и N концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT proBNP) у пациентов с ХСН ишемического генеза было продемонстрировано, что sST 2 и NT proBNP выступают значимыми предикторами неблагоприятных клинических исходов (сердечно сосудистых событий, общей и сердечно сосудистой смертности) у пациентов с ХСН, перенесших инфаркт миокарда [17]. Однако в этих работах медиана возраста участников составляла 57 лет, а средняя ФВ ЛЖ – 54%, что соответствует сохраненной систолической функции. В отличие от представленных данных, наше исследование фокусируется на пациентах пожилого возраста (67 [63; 71] лет) с ХСНунФВ ишемической этиологии. Это позволяет оценить прогностическую ценность sST 2 и NT proBNP у пациентов более старшей возрастной категории; иной степенью дисфункции миокарда; потенциально иным профилем коморбидности и ответом на терапию. Таким образом, работа восполняет пробел в понимании роли указанных биомаркеров у пациентов пожилого возраста с умеренно сниженной сократительной способностью ЛЖ.

Анализ данных, представленных в работе Park S. et al., (2022) и результатов проведенного нами исследования позволяет сделать однозначный вывод о важной роли биомаркера sST2 в процессе постин-

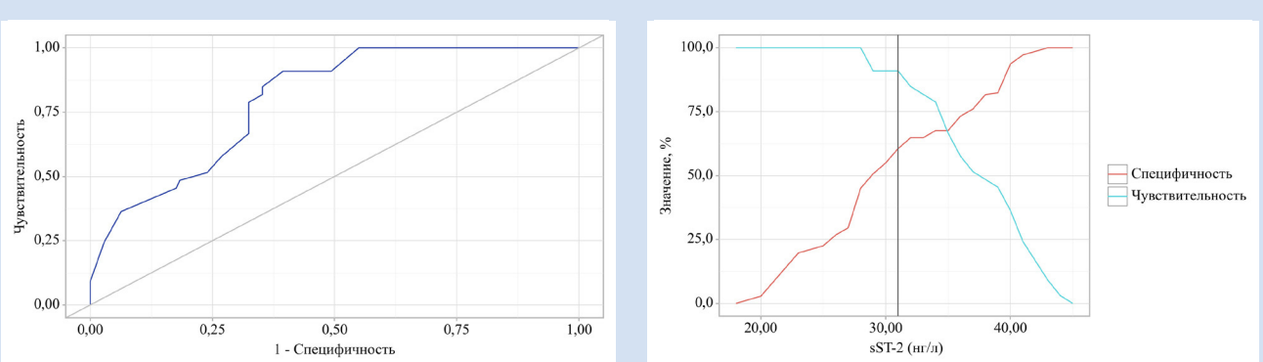


Рисунок 3. ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность sST-2 при прогнозировании ХСНунФВ (*A*); Анализ чувствительности и специфичности модели (*B*)
Примечание: *sST-2 – растворимый стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2.*
Figure 3. ROC-curve characterizing the discriminative ability of sST-2 in predicting HFmrEF (*A*); Sensitivity and specificity analysis of the model (*B*)
Note: *sST-2 – soluble suppression of tumorigenicity 2.*

Таблица 4. Оценка прогностической ценности изучаемых маркеров воспаления по результатам ROC-анализа
Table 4. Evaluation of the prognostic value of the studied inflammatory markers based on the results of ROC analysis

Переменная / Parameters	AUC	95% ДИ / CI	p-value	Пороговое значение / Threshold value	Чувствительность / Sensitivity	Специфичность / Specificity
вч-СРБ / hf-CRP	0,848	0,762–0,934	< 0,001	5,40	78,8%	86,6%
NLR	0,802	0,705–0,888	< 0,001	2,24	75,8%	82,4%
SIRI	0,774	0,684–0,826	< 0,001	0,280	55,5%	87,9%
SII	0,743	0,640–0,846	< 0,001	416,00	69,5%	70,9%
MLR	0,692	0,585–0,806	< 0,001	1,330	72,7%	71,2%

Примечание: *вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ДИ – доверительный интервал; MLR – моноциты/лимфоциты; NLR – нейтрофилы/лимфоцитов; SII – индекс системного иммунного воспаления; SIRI – индекс системного воспалительного ответа.*
Note: *CI – confidence interval; hf-CRP – highly sensitive C-reactive protein; MLR – monocytes/lymphocytes; NLR – neutrophils/lymphocytes; SII – index of systemic inflammation; SIRI – systemic inflammatory response.*

фарктного ремоделирования ЛЖ [16]. Несмотря на изучение разных популяций, оба исследования демонстрируют сходную закономерность – повышение уровня sST2 (особенно в динамике), является мощным предиктором неблагоприятного ремоделирования. В течение 3 месяцев наблюдения Park S. et al., (2022) обнаружили значимую корреляцию между sST2 и конечным диастолическим/систолическим объемами ЛЖ ($r = 0,649$; $p < 0,001$, $r = 0,618$; $p < 0,001$ соответственно) [16]. Данные проведенного исследования выявили у пациентов пожилого возраста с ИМбпST более высокую степень связи sST2 с КДО ($\rho = 0,782$ $p < 0,001$) и сопоставимую с КСО ЛЖ ($\rho = 0,645$ $p < 0,001$), что подчеркивает высокую клиническую значимость этого маркера.

Хорошо известно, что воспаление способствует развитию и прогрессированию ССЗ [18]. С-реактивный белок представляет собой реагент острой фазы, который позволяет измерить низкие уровни воспаления и используется в качестве маркера риска ССЗ [19], а повреждение миокарда у пациентов с ХСН приводит к активации врожденной и адаптивной иммунной системы, что является пусковым механизмом системного воспалительного процесса [20]. Результаты проведенного исследования соотносятся с данными ряда современных работ, при этом демонстрируют ряд отличительных особенностей. Работа Liu Z. и соавт. [10] подтверждает, что вч СРБ и LMR выступают независимыми факторами риска развития ХСН ($p < 0,001$) и обладают хорошей диагностической эффективностью (AUC = 0,752, AUC = 0,724 соответственно), при этом полученные нами данные не только согласуются с этими выводами, но и показывают более высокую дискриминационную способность вч СРБ (AUC = 0,848). Кроме того, мы выявили значимую диагностическую ценность воспалительных индексов NLR (AUC = 0,802) для выявления ХСН, хотя в исследовании Durmus E., [et al.] (2015) однозначных результатов по этому показателю получено не было [21]. В исследовании Jin Z. с соавт. была установлена связь индексов SII и SIRI с ССЗ и общей смертностью [12]. В нашей работе эти показатели также продемонстрировали диагностическую значимость, индекс SIRI продемонстрировал высокие значения (AUC = 0,774), однако, SII имел более низкие значения AUC (SII: AUC = 0,743).

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи sST-2 с индексами воспаления, NT-proBNP и объемными размерами ЛЖ
Table 5. Results of the correlation analysis of the relationship of sST-2 with the indices of inflammation, NT-proBNP and the volume dimensions of the left ventricle

Показатели / Parameters	Характеристика корреляционной связи / Correlation relationship		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока / Cheddock's scale	p-value
sST-2 – СРБ / CRP	0,792	Высокая / Strong	< 0,001
sST-2 – NLR	0,776	Высокая / Strong	< 0,001
sST-2 – SIRI	0,718	Высокая / Strong	< 0,001
sST-2 – SII	0,594	Заметная / Strong	< 0,001
sST-2 – MLR	0,594	Заметная / Strong	< 0,001
sST-2 – NT-proBNP	0,736	Высокая / Strong	< 0,001
sST-2 – ИМТ / BMI	0,191	Слабая / Weak	0,012
sST-2 – КСО ЛЖ / LVESV	0,645	Заметная / Moderate	< 0,001
sST-2 – КДО ЛЖ / LVEDV	0,782	Высокая / Strong	< 0,001

Примечание: *ИМТ – индекс массы тела; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; СРБ – С-реактивный белок; MLR – моноциты/лимфоциты; NLR – нейтрофилы/лимфоциты; NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид; SII – индекс системного воспаления; SIRI – индекс системного воспалительного ответа; sST-2 – растворимый стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2. Значения шкалы Чеддока для оценки корреляции слабая связь – от 0,1 до 0,3; умеренная связь – от 0,3 до 0,5; заметная (или средняя) связь – от 0,5 до 0,7;высокая (или сильно выраженная) связь – от 0,7 до 0,9.*
Note: *BMI – body mass index; CRP – C-reactive protein; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVESV – left ventricular end-systolic volume; MLR – monocytes/lymphocytes; NLR – neutrophils/lymphocytes; NT-proBNP – N-terminal brain-promoting natriuretic peptide; SII – index of systemic inflammation; SIRI – systemic inflammatory response index; sST-2 – soluble suppression of tumorigenicity 2. The values of the Cheddock scale for assessing correlation are weak – from 0.1 to 0.3; moderate – from 0.3 to 0.5; noticeable (or medium) – from 0.5 to 0.7; high (or pronounced) – from 0.7 to 0.9.*

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это одноцентровый дизайн с относительно небольшим размером выборки (n = 176), что может ограничивать возможность обобщения полученных результатов. Во-вторых, шестимесячный период наблюдения не позволяет оценить долгосрочный прогноз и динамику фракции выброса за пределами этого срока. В-третьих, определение уровня sST-2 проводилось только однократно (через 6 месяцев после инфаркта), тогда как серийное измерение могло бы уточнить прогностическую ценность маркера в ранние сроки. В-четвертых, в исследование включались пациенты с исходно умеренно сниженной ФВ (41–49%), что не позволяет экстраполировать выводы на больных с более низкой или сохранной фракцией выброса. Наконец, потенциальное влияние лекарственной терапии (ингибиторы РААС, бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ, ИНГЛТ2) на уровни биомаркеров не анализировалось отдельно.

Перспективы

Дальнейшие исследования должны включать многоцентровые проспективные когорты с большим числом пациентов для валидации найденного порогового значения sST-2 (31,00 нг/л). Целесообразно изучение динамики биомаркеров в несколь-

ких временных точках (например, на 3–7 сутки, через 3 и 12 месяцев) для определения оптимального окна прогнозирования. Перспективным направлением является разработка комбинированной прогностической шкалы, включающей sST-2, воспалительные индексы (NLR, SIRI) и клинические факторы, с последующей внешней валидацией. Также требуется оценка влияния таргетной терапии (например, более агрессивного титрования нейрогормональных модуляторов) на исходы у пациентов с высоким уровнем sST-2. Изучение патофизиологических механизмов, связывающих активацию воспаления и сигнального пути ST2 с отсутствием восстановления фракции выброса, открывает перспективы для новых терапевтических мишеней.

Заключение

У пациентов пожилого возраста с ИМбпST и исходно умеренно низкой ФВ (41–49%) уровень sST-2 ≥ 31,00 нг/л через 6 месяцев после инфаркта достоверно выше при отсутствии восстановления сократительной способности миокарда, чем при нормализации фракции выброса. Наибольшая дискриминационная способность установлена у индексов NLR и SIRI. Комплексная оценка sST-2, NLR/SIRI и клинических факторов (АГ, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, ожирение, курение) позволяет стратифицировать пациентов для усиления персонализированной терапии и контроля.

Конфликт интересов

Е.В. Гостева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Крышка заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Чуприн заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Гостева Елена Владимировна, доктор медицинских наук, доцент профессор кафедры госпитальной терапии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8771-2558

Крышка Анастасия Александровна, аспирант кафедры госпитальной терапии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-3274-7217

Чуприн Александр Евгеньевич, кандидат медицинских наук научный сотрудник автономной некоммерческой организации «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, Российская Федерация

Author Information Form

Gosteva Elena V., PhD, MD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State National Research University”, Belgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8771-2558

Kryshka Anastasia A., Postgraduate Student at the Department of Hospital Therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State National Research University”, Belgorod, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-3274-7217

Chuprin Alexander E., PhD, Researcher at the Autonomous Non-Profit Organization Research Medical Center “Gerontology”, Moscow, Russian Federation

Вклад авторов в статью

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

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

ЧАЕ – 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

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

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

ChAE – 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. Ran J., Zhou P., Wang J. [et al.] Global, regional, and national burden of heart failure and its underlying causes, 1990–2021: results from the global burden of disease study 2021. Biomark Res 2025; 13: 16. https://doi.org/10.1186/s40364-025-00728-8

2. Ларина В.Н., Скиба И.К. Перспективы прогнозирования и профилактики ухудшения течения хронической сердечной недостаточности: аналитический обзор. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):5854. doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5854.

3. Khan MS, Shahid I, Bennis A, [et al.]. Global epidemiology of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2024;21(10):717-734. doi: 10.1038/s41569-024-01046-6

4. Ильницкий А. Н., Белоусов Н. И., Осипова О. А., Фесенко Э. В. Научные исследования в области геронтологии и гериатрии в Десятилетие здорового старения (2021-2030). Врач. 2021;32 (6):5-8. – DOI 10.29296/25877305-2021-06-01.

5. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., [и др.] Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628

6. Подобед И. В., Прощаев К. И., Ахмедов Т. А. [и др.] Гериатричекие аспекты течения хронической сердечной недостаточности. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021; 1:303-325. DOI 10.24411/2312-2935-2021-00022.

7. Kerneis M., Cosentino F., Ferrari R., [et al.] Impact of chronic coronary syndromes on cardiovascular hospitalization and mortality: the ESC-EORP CICD-LT registry. European Journal of Preventive Cardiology. 2022; 29 (15): 1945-1954. DOI 10.1093/eurjpc/zwac089.

8. Фетисова В.И., Намитоков А.М., Гилевич И.В., Космачева Е.Д. Растворимый белок подавления онкогенности (sST2) в качестве возможного биомаркера у пациентов с острым коронарным синдромом. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(2):7-17. doi:10.21886/2712-8156-2023-4-2-7-17

9. Sarhene M, Wang Y, Wei J, [et al.] Biomarkers in heart failure: the past, current and future. Heart Fail Rev. 2019 ;24(6):867-903. doi: 10.1007/s10741-019-09807-z.

10. Liu Z, Xv Y, Liu X, Zhou X. Associations of systemic inflammatory markers with the risks of chronic heart failure: A case-control study. Clinics (Sao Paulo). 2022;77:100056. doi:10.1016/j.clinsp.2022.100056

11. Meng Z., Yang J., Wu J., [et al.] Association between the platelet-lymphocyte ratio and short-term mortality in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. Clin Cardiol. 2021;44(7):994–1001. doi: 10.1002/clc.23648

12. Jin Z., Wu Q., Chen S., [et al.] The associations of two novel inflammation indexes, SII and SIRI with the risks for cardiovascular diseases and all-cause mortality: a ten-year follow-up study in 85,154 individuals. J Inflamm Res. 2021;14:131–140. doi: 10.2147/JIR.S283835.

13. Камардинов Д. Х., Сонгуров Р. Н., Иошина В. И., Бузиашвили Ю. И. Растворимый ST2 – как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2020;60(2):111–121. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n816

14. Барбараш О. Л., Дупляков Д. В., Затейщиков Д. А., и др. Острый коронарный синдром безподъема сегмента ST электрокардиограммы Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(4):4449. doi:1015829/1560-4071-2021-4449

15. Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» (2020г) одобренные Научно-практическим Советом Минздрава России

16. Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., [и др.] Возможности клинического применения нового биомаркера st2 у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: тест с физической нагрузкой. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (4):12-18.

17. Park S., Kim I.C., Kim H. [et al.] Ability of soluble ST2 to predict left ventricular remodeling in patients with acute coronary syndrome. Heart Vessels. 2022;37:173–183. doi: 10.1007/s00380-021-01905-z

18. Шиляева Н.В., Щукин Ю.В., Лимарева Л.В., Данильченко О.П.. Биомаркеры миокардиального стресса и фиброза в определении клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 32-36 doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-32-36.

19. Осипова О. А., Концевая А. В., Демко В. В. [и др.] Использование элементов искусственного интеллекта в прогнозирующей модели персонализированного подхода к выбору фармакотерапии у больных хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса ишемического генеза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(7): 16-24. – doi: 10.15829/1728-8800-2023-3619.

20. Lobo R, Jaffe AS. Sex-Specific Thresholds for Cardiac Biomarkers-We Need to Move Forward. Rev Cardiovasc Med. 2023;24(3):86. doi: 10.31083/j.rcm2403086.

21. Adamo L., Rocha-Resende C., Prabhu S., Mann D. Reappraising the role of inflammation in heart failure. Nat Rev Cardiol. 2020;17(5):269–285. doi: 10.1038/s41569-019-0315-x

22. Durmus E., Kivrak T., Gerin F., [et al.]. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are predictors of heart failure. Arq Bras Cardiol. 2015;105(6):606–613. doi: 10.5935/abc.20150126.

REFERENCES

1. Ran J., Zhou P., Wang J. [et al.] Global, regional, and national burden of heart failure and its underlying causes, 1990–2021: results from the global burden of disease study 2021. Biomark Res 2025; 13: 16. https://doi.org/10.1186/s40364-025-00728-8

2. Larina V.N., Skiba I.K. Prospects for predicting and preventing the heart failure deterioration: an analytical review. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):5854. (In Russ.) doi. org/10.15829/1560-4071-2024-5854.

3. Khan MS, Shahid I, Bennis A, [et al.] Global epidemiology of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2024;21(10):717-734. doi: 10.1038/s41569-024-01046-6

4. Il`niczkij A. N., Belousov N. I., Osipova O. A., Fesenko E`. V. Nauchny`e issledovaniya v oblasti gerontologii i geriatrii v Desyatiletie zdorovogo stareniya (2021-2030). Vrach. 2021;32 (6):5-8. (In Russ) doi: 10.29296/25877305-2021-06-01.

5. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., [et al.] Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiia. 2021;61(4):4–14. (In Russ.) doi.:10.18087/cardio.2021.4.n1628

6. Podobed I. V., Proshhaev K. I., Axmedov T. A. [i dr.] Geriatrichekie aspekty` techeniya xronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. Sovremenny`e problemy` zdravooxraneniya i medicinskoj statistiki. 2021; 1:303-325. (In Russ.) DOI 10.24411/2312-2935-2021-00022.

7. Kerneis M., Cosentino F., Ferrari R. [et al.] Impact of chronic coronary syndromes on cardiovascular hospitalization and mortality: the ESC-EORP CICD-LT registry. European Journal of Preventive Cardiology. 2022; 29 (15): 1945-1954. DOI 10.1093/eurjpc/zwac089.

8. Fetisova V.I., Namitokov A.M., Gilevich I.V., Kosmacheva E.D. Soluble tumorigenicity suppression protein (sST2) as a possible biomarker in patients with acute coronary syndrome. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2023;4(2):7-17. (In Russ.) doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-7-17

9. Sarhene M, Wang Y, Wei J, [et al.] Biomarkers in heart failure: the past, current and future. Heart Fail Rev. 2019;24(6):867-903. doi: 10.1007/s10741-019-09807-z.

10. Liu Z, Xv Y, Liu X, Zhou X. Associations of systemic inflammatory markers with the risks of chronic heart failure:

A case-control study. Clinics (Sao Paulo). 2022;77:100056. doi:10.1016/j.clinsp.2022.100056

11. Meng Z., Yang J., Wu J., [et al.] Association between the platelet-lymphocyte ratio and short-term mortality in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. Clin Cardiol. 2021;44(7):994–1001. doi: 10.1002/clc.23648

12. Jin Z., Wu Q., Chen S., [et al.] The associations of two novel inflammation indexes, SII and SIRI with the risks for cardiovascular diseases and all-cause mortality: a ten-year follow-up study in 85,154 individuals. J Inflamm Res. 2021;14:131–140. doi: 10.2147/JIR.S283835.

13. Kamardinov D.K., Songurov R.N., Ioshina V.I., Buziashvili Yu.I. Soluble ST2 – as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure. Kardiologiia. 2020;60(2):111–121. (In Russ.) DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n816

14. Klinicheskie rekomendacii Xronicheskaya serdechnaya nedostatochnost` (2020g) odobrenny`e Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava Rossii

15. Grakova E.V., Kopieva K.V., Teplyakov A.T., [et al.] Clinical use of the new biomarker ST2 in patients with chronic heart failure of ischemic genesis: an exercise test. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):12-18. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-4-12-18.

16. Park S., Kim I.C., Kim H. [et al.] Ability of soluble ST2 to predict left ventricular remodeling in patients with acute coronary syndrome. Heart Vessels. 2022;37:173–183. doi: 10.1007/s00380-021-01905-z

17. Shilyaeva N. V., Shchukin Yu. V., Limareva L. V., Danilchenko O. P. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis for clinical outcomes assessment in post myocardial infarction heart failure patients. Russ J Cardiol. 2018; 1(153):32-36 doi. 10.15829/1560-4071-2018-1-32-36

18. Osipova O.A., Kontsevaya A.V., Demko V.V., [et al.] Elements of artificial intelligence in a predictive personalized model of pharmacotherapy choice in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction of ischemic origin. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(7):3619. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3619.

19. Lobo R, Jaffe AS. Sex-Specific Thresholds for Cardiac Biomarkers-We Need to Move Forward. Rev Cardiovasc Med. 2023;24(3):86. doi: 10.31083/j.rcm2403086.

20. Adamo L., Rocha-Resende C., Prabhu S., Mann D. Reappraising the role of inflammation in heart failure. Nat Rev Cardiol. 2020;17(5):269–285. doi: 10.1038/s41569-019-0315-x

21. Durmus E., Kivrak T., Gerin F., [et al.]. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are predictors of heart failure. Arq Bras Cardiol. 2015;105(6):606–613. doi: 10.5935/abc.20150126.

Для цитирования: *Гостева Е.В., Крышка А.А., Чуприн А.Е. Роль биомаркеров и sST2 в развитии постинфарктной ХСН у пациентов пожилого возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 29-40. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-29-40*

To cite: *Gosteva E.V., Kryshka A.A., Chuprin A.E. The role of biomarkers and sST2 in the development of postinfarction CHF in elderly patients. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 29-40. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-29-40*

УДК 614.2
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-41-50

УГРОЗЫ УТРАТЫ ЖИЗНЕННЫХ И ТРУДОВЫХ РЕСУРСОВ ОБЩЕСТВА В СВЯЗИ С БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

А.А. Калининская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», ул. Воронцово поле, 12, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 105064

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• В структуре угроз утрат трудового ресурса из-за потери трудовых функций наиболее значимыми в классе болезней системы кровообращения были определены гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца.

Цель	Определить значимость болезней системы кровообращения в структуре угроз утрат жизненного и трудового ресурсов общества в Российской Федерации.
Материалы и методы	Статистический, аналитический. Использовались сведения Росстата, статистические материалы ФГБУ «ЦНИИОИЗ» 2019–2023 гг. Минздрава России, формы федерального и отраслевого статистического наблюдения, Приказа Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27 августа 2019 г. № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы». Использована разработанная методика расчета угроз утрат трудового ресурса в Российской Федерации.
Результаты	В числе умерших от БСК в трудоспособном возрасте наибольшую долю составили смертные случаи по поводу ишемической болезни сердца – 43,2%, цереброваскулярных болезней – 18,7%, в том числе острого нарушения мозгового кровообращения – 15,0%. Эти заболевания являются основными в структуре потерь жизненного ресурса населения РФ. Анализ общей заболеваемости БСК взрослого трудоспособного населения РФ в динамике (2019–2023 гг.) показал рост показателя в 2023 г. на 4,1%. Представляет особую тревогу рост гипертензивной болезни сердца на 19,0% и острого инфаркта миокарда на 8,2%, что требует усиления мер профилактики, диспансеризации и реабилитации населения трудоспособного возраста. С целью определения значимости болезней системы кровообращения в угрозе потерь трудового ресурса в исследовании по разработанной методике были рассчитаны показатели заболеваемости (общей) взрослого трудоспособного населения РФ, определяющие первую группу инвалидности и ведущей к полной утрате трудоспособности. Установлено, что два первых места занимают гипертоническая (гипертензивная) болезнь сердца и ишемическая болезнь сердца. Эти заболевания в большей мере определяют риски утраты трудового ресурса общества.
Заключение	Результаты исследования определили необходимость мониторирования заболеваемости взрослого трудоспособного населения в РФ и разработки управленческих решений, направленных на снижение утрат жизненного и трудового ресурсов общества.
Ключевые слова	Болезни системы кровообращения • Взрослое трудоспособное население • Жизненный ресурс • Угрозы потерь трудового ресурса • Смертность • Заболеваемость (общая) • Медико-социальная экспертиза

Поступила в редакцию: *03.11.2025;* ***поступила после доработки:*** *12.12.2025;* ***принята к печати:*** *09.01.2026*

Для корреспонденции: *Алефтина Александровна Калининская, akalininskya@yandex.ru; адрес: ул. Воронцово поле, 12, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 105064*
Corresponding author: *Aleftina A. Kalininskaya, akalininskya@yandex.ru; address: 12, Vorontsovo Pole St., bld. 1, Moscow, Russian Federation, 105064*

THREATS OF LOSS OF LIFE AND LABOR RESOURCES OF SOCIETY DUE TO DISEASES OF THE CIRCULAR SYSTEM

A.A. Kalininskaya

Federal State Budgetary Scientific Institution National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko, 12, Vorontsovo Pole St., bld. 1, Moscow, Russian Federation, 105064

Highlights

• In the structure of threats of loss of labor resources due to loss of work functions, hypertension and ischemic heart disease were identified as the most significant in the class of circulatory system diseases.

Aim	To determine the significance of circulatory system diseases (CSD) in the structure of threats to the loss of vital and labor resources of society in the Russian Federation.
Methods	Statistical and analytical. The study utilized data from Rosstat, statistical materials from the Federal State Budgetary Institution "TsNIIOIZ" for 2019–2023, the Russian Ministry of Health, federal and industry statistical monitoring forms, and Order No. 585n of the Russian Ministry of Labor and Social Protection dated August 27, 2019, "On the classifications and criteria used in the implementation of medical and social examination of citizens by federal state institutions of medical and social examination". A developed methodology for calculating the threat of labor force loss in the Russian Federation was used.
Results	Among those who died from coronary heart disease in the working age group, the largest share was made up of deaths due to ischemic heart disease – 43.2%, cerebrovascular diseases – 18.7%, including acute cerebrovascular accident – 15.0%. These diseases are the main ones in the structure of losses of vital resources of the population of the Russian Federation. The analysis of the overall incidence of coronary heart disease in the adult working-age population of the Russian Federation in dynamics (2019–2023) showed an increase in the indicator in 2023 by 4.1%. Of particular concern is the increase in hypertensive heart disease by 19.0% and acute myocardial infarction by 8.2%, which requires strengthening measures for prevention, medical examination and rehabilitation of the working-age population. In order to determine the significance of circulatory system diseases in the threat of labor resource losses, the study, using the developed methodology, calculated the morbidity rates (general) of the adult working-age population of the Russian Federation, determining the first group of disability and leading to complete loss of working capacity. It has been established that the top two diseases are hypertensive heart disease and ischemic heart disease. These conditions largely determine the risk of loss of society's workforce.
Conclusion	The study's results identified the need to monitor morbidity among the adult working-age population in the Russian Federation and develop management solutions aimed at reducing the loss of society's vital and labor resources.

Keywords	Circulatory system diseases • Adult working-age population • Vital resource • Threats of loss of labor resources • Mortality • Morbidity (general) • Medical and social expertise

Received: *03.11.2025;* ***received in revised form:*** *12.12.2025;* ***accepted:*** *09.01.2026*

Список сокращений

БСК – болезни системы кровообращения
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
РФ – Российской Федерации

Введение

Сохранение трудового и жизненного ресурсов является важной государственной задачей страны.

Болезни системы кровообращения (БСК), также известные как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), являются лидирующей причиной смерти, заболеваемости и инвалидности населения в большинстве стран мира. В Российской Федерации (РФ) на их долю приходится 55% всех смертных случаев, при этом более 80% из них возможно предотвратить за счет профилактических мероприятий [1–3].

В исследованиях ряда авторов отмечается, что

снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний способствует росту продолжительности жизни, при этом сопровождается увеличением доли лиц старших возрастных групп [4, 5].

Болезни системы кровообращения определяют потери здоровья населения, входят в число предотвратимых и требуют профилактики, диспансеризации и здоровьесбережения населения [6].

Целый ряд исследований посвящен возрастным особенностям заболеваемости, в том числе БСК в разных регионах РФ, в которых отражена медико-демографическая ситуация и показатели заболеваемости взрослого населения старше трудоспособного возраста и подростков.

В исследовательских работах Мадьяновой В.В., Какориной Е.П. и др. (2020) [7], Васильева М.Д., Лазарева А.В. и др. (2023) [8] даются показатели заболеваемости населения старше трудоспособного возраста, в исследовании Мингазовой Э.Н., Самойловой А.В. и др. (2020) [9] представлены особенности заболеваемости подростков.

Имеются публикации, касающиеся заболеваемости БСК взрослого населения в РФ и в разных ее субъектах и отдельных территориях. Заболеваемость взрослого населения БСК в Российской Федерации изучалась в публикации Савиной А.А., Фейгиновой С.И. (2021) [10]. Исследователи показали, что за весь период анализа 2007–2019 гг. ведущими нозологическими формами являлись болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные болезни.

В исследовательской работе Хамитовой Р.Я., Лоскутова Д. В. И др. (2022) [11] дается анализ впервые выявленной заболеваемости взрослого населения БСК в Республиках Татарстан и Марий-Эл за период 2000–2019 гг. Рассматривалась зависимость социально экономических показателей от величин заболеваемости БСК.

Общая заболеваемость БСК взрослого населения РФ анализировалась в исследовании Ениной Е.Н., Вайсмана Д.Ш. и др. (2024) [12]. Авторы отмечают темп роста показателей за период 2019–2023 гг. общей заболеваемости на 8,7%, первичной – на 2,1%.

Имеются публикации, касающиеся заболеваемости взрослого населения БСК в отдельных территориях РФ. Так, в работе Суслина С.А., Кирьяковой О.В., Измалкова Н.С и др. (2024) [13] проведен анализ общей заболеваемости населения г. Новокуйбышевска Самарской области. Авторы отмечают, что общая заболеваемость взрослого населения БСК за период 2019–2023 гг. увеличилась на 18,3%, наибольший рост отмечен по поводу болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, на 31,1%.

В исследовании Погорелова А.Р. (2023) [14] изучалась общая заболеваемость взрослого населения БСК в Камчатском крае. Автор указывает на рост показателя за период 2017–2021 гг. на 6,3%, при этом отмечены наибольшие показатели в связи с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными болезнями.

Нами был проведен поиск имеющихся в доступной литературе публикаций, посвященных изучению заболеваемости БСК трудоспособного населения РФ. Анализ показал, что таких публикаций за последние 5 лет крайне мало.

В исследовательской работе Шастина А.С., Газимовой В.Г. и др. (2022) [15] дается анализ заболеваемости (первичной и общей) взрослого трудоспособного населения БСК за период 2015–2019 гг. в целом в РФ и в ее субъектах. Показатели были получены расчетным путем из статистических сборников ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава РФ. Авторы отмечают, что в большинстве регионов максимальные и минимальные показатели заболеваемости БСК отличались в 4,6–8,4 раза.

Особенности заболеваемости взрослого трудоспособного населения БСК в Москве отражены в статье Кураевой В.М., Подчерниной А.М. [16]. Авторы использовали в работе отчетные формы Федерального статистического наблюдения № 12. Исследователи отмечают за период 2020–2021 гг. рост в мегаполисе общей заболеваемости БСК на 10,6%, артериальной гипертензией на 9,2%, ишемической болезнью сердца на 8,1% и др. Указывается на значимость профилактики в условиях продолжающейся пандемии.

Проведенный анализ опубликованных исследовательских работ свидетельствует о том, что имеются единичные публикации, касающиеся заболеваемости взрослого трудоспособного населения РФ, что связано с отсутствием таких показателей в статистических сборниках ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава РФ.

БСК являются одной из основных причин инвалидизации населения. Имеются публикации по анализу инвалидности трудоспособного населения, в том числе по поводу болезней системы кровообращения. [17, 18].

Пандемия коронавирусной инфекции оказала негативное влияние на заболеваемость болезнями системы кровообращения, вызвала угрозы здоровью населения, в том числе на селе [19–21].

Исследовательские работы ряда отечественных и зарубежных авторов указывают, что COVID-19 негативно повлиял на обострение имеющихся хронических заболеваний у населения, в том числе болезней системы кровообращения [22–24].

Анализ источников литературы показал, что в доступной литературе крайне мало исследований, касающихся заболеваемости БСК населения трудоспособного возраста, в имеющихся публикациях

нет анализа показателей за постковидный период (после 2019 г.). Вышесказанное определяет значимость анализа и мониторинга показателей заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого трудоспособного населения РФ, определяющего угрозы утраты жизненного и трудового ресурсов общества.

Материалы и методы

Использовались статистические и аналитические методы исследования, сведения Росстата, статистические материалы ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России (2019–2023 гг.), формы федерального статистического наблюдения № 12, С–51. Применена разработанная методика расчета угроз утраты трудового ресурса в Российской Федерации, которая строилась на основе данных Приказа Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27 августа 2019 г. № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» [25]. Вышедший Приказ Минтруда России от 26.07.2024 г. № 374н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы» [26], вступивший в силу с 01.01.2025 г., внес незначительные изменения, дана более четкая индивидуализированная оценка критериев, используемых при осуществлении МСЭ. Исследование продолжается, будет проведена сравнительная оценка и корректировка полученных результатов.

Результаты

Болезни системы кровообращения являются ведущей причиной смертности во всем мире, что связано с высокими утратами человеческих ресурсов, в том числе населения трудоспособного возраста.

В исследовании нами использованы дефиниции трудовой и жизненный ресурсы общества. Трудовой ресурс человека включает понятие работоспособность, которое интегрирует множество различных факторов, особо значимыми для оценки трудового ресурса являются показатели здоровья, заболеваемости и инвалидности населения.

Жизненный ресурс человека можно рассматривать как комплексную оценку состояния здоровья, которая в определенной степени связана с трудовым ресурсом. Жизненный ресурс человека рассчитывается на основе показателей смертности.

В процессе исследования нами проведен анализ причин смертности населения РФ в связи с болезнями системы кровообращения всего населения и в трудоспособном возрасте (табл. 1).

Как видно из анализа, число умерших от болезней системы кровообращения (2023 г.) составило 814 381 человек, при этом основное большинство смертных случаев (53,5%) было связано с ишеми-

Таблица 1. Распределение умерших в РФ от болезней системы кровообращения всего и в трудоспособном возрасте по причинам смерти в 2023 г. (абс. и %)
Table 1. Distribution of deaths in the Russian Federation from diseases of the circulatory system, total and in working age, by cause of death in 2023 (abs. and %)

Причины смерти / Causes of death	Всего / Total	% к итогу / % of the total	В трудоспособном возрасте / Of working age	% к итогу / % of the total
Болезни системы кровообращения, в том числе / Diseases of the circulatory system, including:	**814 381**	**100,0**	**135 410**	**100,0**
Гипертоническая болезнь, в том числе / Hypertension, including:	**12 205**	**1,5**	**1 532**	**1,1**
Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца / Including hypertension with predominant heart disease	9 248		1 128	
Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек / Hypertension with predominant kidney damage	607		51	
Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек / Hypertension with predominant damage to the heart and kidneys	1 804		254	
Ишемическая болезнь сердца, в том числе / Ischemic heart disease, including:	**435 779**	**53,5**	**58 449**	**43,2**
Инфаркт миокарда / Including myocardial infarction	47 234		9 152	
Цереброваскулярные болезни, в том числе / Cerebrovascular diseases, including:	**246 500**	**30,3**	**25 292**	**18,7**
Острое нарушение мозгового кровообращения / Including acute cerebrovascular accident	110 087		20 245	
Последствия цереброваскулярных болезней / Consequences of cerebrovascular diseases	27 301		2 040	

Примечание: *Источник: форма федерального статистического наблюдения С–51.*
Note: *Source: federal statistical observation form C–51.*

ческой болезнью сердца и цереброваскулярными болезнями (30,3%).

В числе умерших от БСК в трудоспособном возрасте наибольшую долю составили смертные случаи по поводу ишемической болезни сердца – 43,2%, цереброваскулярных болезней – 18,7%, в том числе острого нарушения мозгового кровообращения – 15,0%. Эти заболевания являются основными в структуре потерь жизненного и трудового ресурсов в связи с БСК в Российской Федерации.

Болезни системы кровообращения занимают второе место после болезней органов дыхания в структуре общей заболеваемости всего населения РФ, показатель составил (2023 г.) 28063,2‰ (16,3% в общей структуре заболеваемости). За годы пандемии COVID-19 показатель резко уменьшился, в 2020 г. до 24 137,1‰ (в 2019 г. доковидном составлял 25870,8‰) и в последующие годы пандемии увеличивался, превысив показатель 2019 г. на 8,5%.

Исследование включало анализ заболеваемости взрослого трудоспособного населения РФ болезнями системы кровообращения в динамике с 2019 (доковидного) по 2023 г. пандемии (табл. 2).

Для обработки статистического материала нозологические формы заболеваний были объединены в блоки и рубрики по МКБ-10.

Показатели заболеваемости на взрослое трудоспособное население были получены из статистических материалов ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России расчетным путем вычитания из заболеваемости взрослого населения (абсолютных значений) показателей старше трудоспособного возраста и пересчета показателей на 100 тыс. населения взрослого трудоспособного возраста (от 18 лет до пенсии).

Проведенный анализ данных общей заболеваемости взрослого трудоспособного населения России болезнями системы кровообращения за пятилетний период (2019–2023 гг.) выявил разнонаправленные тенденции по различным нозологическим формам. Показатель общей заболеваемости взрослого трудоспособного населения БСК демонстрирует устойчивый рост с 16 783,8 в 2019 г. до 17 472,7 на 100 тыс. населения в 2023 г., что соответствует увеличению на 4,1%. Однако за этой общей тенденцией скрываются существенные различия в динамике отдельных заболеваний.

Наиболее значительный рост наблюдается в блоке болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, где показатель увеличился на 11,1% – с 8 447,2 до 9 387,9 на 100 тыс. населения. Внутри этого блока выявлены разнонаправленные тенденции: в то время как эссенциальная гипертензия снизилась на 8,9%, гипертензивная болезнь сердца показала резкий рост на 19,0%. Одновременно отмечается значительное снижение гипертензивной болезни с преимущественным поражением почек на 24,1% и гипертензивной болезни с поражением сердца и почек на 24,3%.

В блоке ишемическая болезнь сердца в целом демонстрируется снижение показателя на 6,4%, однако внутри блока выявлены различные тенденции. Отмечено снижение стенокардии на 9,0% и нестабильной стенокардии на 16,2%, в то время как острый инфаркт миокарда вырос на 8,2%. Хроническая ишемическая болезнь сердца снизилась незначительно – на 2,2%.

В блоке цереброваскулярные болезни отмечено снижение показателя на 8,0%, что может свидетельствовать об улучшении профилактики и лечения патологии. В то же время блок «другие болезни сердца» демонстрирует существенный рост показателя на 12,8%, что требует дополнительного изучения этой патологии.

В блоке варикозное расширение вен нижних конечностей показатель снизился на 9,9%, а в блоке атеросклероз артерий конечностей уменьшился на 15,5%, что может отражать улучшение диагностики и лечения периферических сосудистых заболеваний.

Проведенный анализ общей заболеваемости взрослого трудоспособного населения в динамике 2019–2023 гг. показал, что в год ковида практически во всех блоках и нозологических формах показатели снизились, что связано с ограничением доступности медицинской помощи в период пандемии. В последующие годы наблюдается восстановление и рост показателей, что может свидетельствовать как об истинном ухудшении эпидемиологической ситуации, так и о компенсаторном учете случаев, пропущенных в 2020 г.

Выявленные тенденции имеют важное значение для системы здравоохранения. Рост гипертензивной болезни сердца на 19,0% представляет особую тревогу, поскольку это состояние является важным фактором риска развития сердечной недостаточности и других серьезных осложнений. Увеличение случаев острого инфаркта миокарда на 8,2% также требует усиления мер первичной и вторичной профилактики.

Полученные данные подчеркивают необходимость активизации профилактической работы и реабилитации пациентов трудоспособного возраста с болезнями системы кровообращения с учетом выявленных тенденций. Особое внимание следует уделить контролю артериальной гипертензии, профилактике инфаркта миокарда и совершенствованию системы медицинской помощи пациентам с БСК.

Результаты анализа свидетельствуют о том, что пандемия негативно отразилась на заболеваемости БСК, определила угрозы потерь трудовых ресурсов общества.

С целью оценки значимости болезней системы кровообращения в угрозе потерь трудового резерва был проведен следующий раздел исследования.

В работе использовалась разработанная методика расчета угроз утраты трудового ресурса общества, которая была построена на основе статистических данных ФГБУ «Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, отчетных данных Росстата, а также использованы статистические данные из Приказа Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27 августа 2019 г. № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

Из Приказа от 27 августа 2019 г. № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» были

Таблица 2. Общая заболеваемость взрослого трудоспособного населения РФ болезнями системы кровообращения в динамике 2019–2023 гг. на 100 тыс. соответствующего населения
Table 2. General incidence of diseases of the circulatory system among the adult working-age population of the Russian Federation in dynamics in 2019–2023 per 100 thousand of the corresponding population

Блоки болезней и нозологические формы / Blocks of diseases and nosological forms	Код МКБ-10 / ICD-10 code	2019	2020	2021	2022	2023	Изменение, 2023 к 2019 / Change, 2023 to 2019 (%)
Блок Болезни системы кровообращения, в том числе / Block Diseases of the circulatory system, including:	I00–I99	16 783,8	15 945,6	16 273,8	16 849,9	17 472,7	4,1
Блок Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, в том числе / Block Diseases characterized by high blood pressure, including:	I10–I13	8 447,2	8 117,1	8 378,0	8 776,2	9 387,9	11,1
Эссенциальная [первичная] гипертензия / Essential [primary] hypertension	I10	1 890,9	1 764,4	1 853,3	1 779,7	1 722,6	–8,9
Гипертензивная болезнь сердца [гипертоническая болезнь сердца с преимущественным поражением сердца] / Hypertensive heart disease [hypertensive heart disease with predominant cardiac involvement]	I11	6 237,7	6 064,8	6 249,1	6 748,1	7 423,7	19,0
Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением почек / Hypertensive [hypertensive] disease with predominant kidney damage	I12	150,0	137,0	130,1	119,5	113,9	–24,1
Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца и почек / Hypertensive [hypertensive] disease with predominant damage to the heart and kidneys	I13	168,6	150,9	145,5	128,9	127,7	–24,3
Блок Ишемическая болезнь сердца, в том числе / Block Ischemic heart disease, including:	I20–I25	3 269,7	3 138,1	3 064,3	3 061,2	3 058,9	–6,4
Стенокардия / Angina pectoris	I20	1 185,9	1 138,1	1 098,7	1 065,2	1 078,7	–9,0
Нестабильная стенокардия / Unstable angina	I20.0	87,8	64,0	63,9	68,3	73,6	–16,2
Острый инфаркт миокарда / Acute myocardial infarction	I21	73,6	67,6	69,3	81,3	79,6	8,2
Хроническая ишемическая болезнь сердца / Chronic ischemic heart disease	I25	1 930,1	1 907,1	1 872,7	1 898,5	1 887,3	–2,2
Блок Цереброваскулярные болезни / Block Cerebrovascular diseases	I60–I69	2 449,5	2 158,2	2 179,5	2 235,7	2 254	–8,0
Блок Другие болезни сердца / Block Other heart diseases	I30–I51	612,3	559,2	560,9	622,6	690,9	12,8
Блок Варикозное расширение вен нижних конечностей / Block Varicose veins of the lower extremities	I83	704,8	615,1	633,2	629,8	635,1	–9,9
Блок Атеросклероз артерий конечностей / Block Atherosclerosis of the arteries of the extremities	I70.2, I73.1	199,9	183,1	171,6	166,9	169,0	–15,5

Примечание: *Источники: [28–30].*
Note: *Sources: [28–30].*

отобраны все нозологические формы заболеваний (МКБ-10) с «IV степенью выраженности нарушения функций организма человека обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами» (далее – выраженности нарушений), и имели значения в диапазоне (от 90 до 100%), эти заболевания, ведущие к полной утрате трудоспособности, и определяют первую группу инвалидности [25, 26].

В следующем разделе работы проведен выбор из статистических сведений ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава РФ и из формы федерального статистического наблюдения № 12 показателей общей заболеваемости на заболевания с IV степенью выраженности нарушений. Показатели были рассчитаны на численность взрослого трудоспособного населения РФ (с 18 лет и до пенсионного возраста).

Величина рассчитанных показателей распределилась следующим образом: гипертоническая (гипертензивная) болезнь сердца занимает первое место по величине общей заболеваемости взрослого трудоспособного населения, входящих в IV степень выраженности нарушений, составив 7423,7‰, на втором месте ишемическая болезнь сердца – 3058,9‰ и др. (*рисунок*).

Проведенный анализ определил высокую значимость болезней системы кровообращения и, в частности, гипертонической (гипертензивной) болезни и ишемической болезни сердца в структуре угроз потерь трудового ресурса.

Результаты исследования указывают на необходимость усиления профилактической работы с населением, диспансеризации и реабилитации в связи с продолжающейся пандемией.

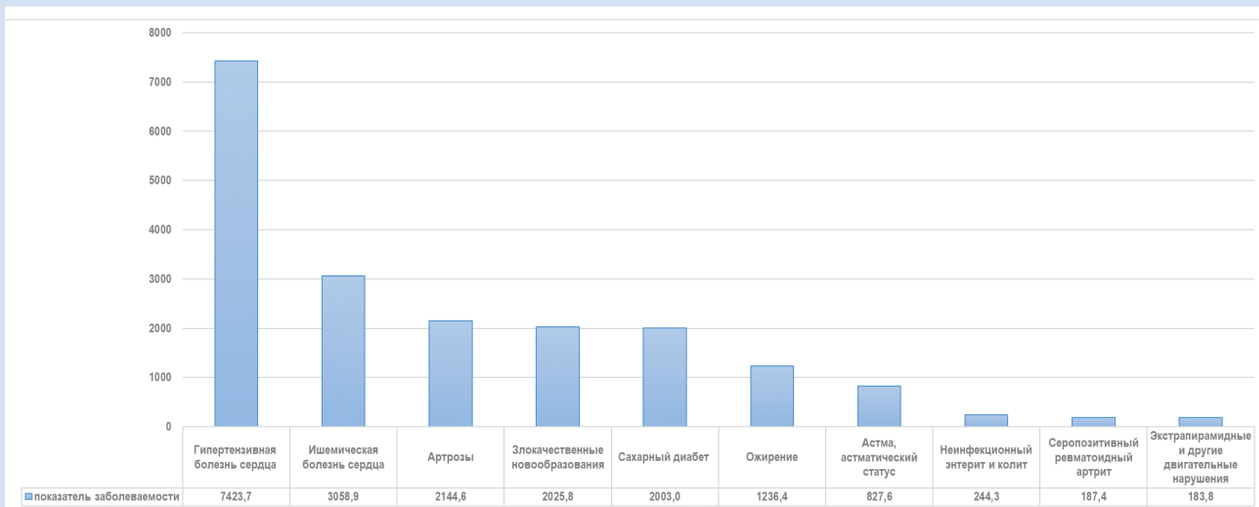
Обсуждение

В числе умерших от БСК в трудоспособном возрасте наибольшую долю составили смертные случаи по поводу ишемической болезни сердца – 43,2%, цереброваскулярных болезней – 18,7%, в том числе острого нарушения мозгового кровообращения – 15,0%. Эти заболевания являются основными в структуре потерь жизненного ресурса населения РФ.

Изучение источников литературы, касающихся заболеваемости населения БСК, показал, что имеются исследования заболеваемости всего населения, старше трудоспособного возраста, а также взрослого населения. Исследователи отмечают в классе БСК высокие показатели заболеваемости повышенным кровяным давлением, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными болезнями [8–14].

Проведенный поиск и анализ доступных источников литературы показал, что имеются только единичные публикации, посвященные анализу заболеваемости БСК населения трудоспособного возраста, так как эти показатели требуют специальных расчетов [15, 16]. При этом нет исследований последних 5 лет, касающихся сравнительного анализа этих показателей в год до COVID-19 (2019 г.) и последующие годы пандемии.

Проведенный нами расчетным путем анализ показателей общей заболеваемости БСК взрослого трудоспособного населения РФ в динамике – доковидный год (2019) и годы ковида и пандемии 2020–2023 гг. показал, что в 2020 г. практически во всех блоках и нозологических формах значения показателей снизились, что связано с ограничением



Величины показателей общей заболеваемости взрослого трудоспособного населения, входящих в IV степень выраженности «нарушений функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами» (на 100 тыс. взрослого трудоспособного населения), 2023 г.

Примечание: *Источники [28–30] и форма № 12 федерального статистического наблюдения.*

The values of indicators of general morbidity of the adult working-age population included in the IV degree of severity of "disorders of the human body functions caused by diseases, consequences of injuries or defects" (per 100 thousand adult working-age population), 2023

Note: *Sources [28–30] and form No. 12 of the federal statistical observation.*

доступности медицинской помощи в период пандемии. В последующие годы происходил устойчивый рост показателей с 16 783,8 на 100 тыс. населения (2019 г.) до 17 472,7 (2023 г.) (увеличение на 4,1%). Отмечены различия в динамике отдельных заболеваний. Представляет особую тревогу установленный рост гипертензивной болезни сердца на 19,0%, поскольку это состояние является важным фактором риска развития сердечных сосудистых событий, а также увеличение случаев острого инфаркта миокарда на 8,2%, что требует усиления мер профилактики, диспансеризации и реабилитации населения трудоспособного возраста.

С целью определения значимости болезней системы кровообращения в угрозе потерь трудового ресурса в исследовании по разработанной методике были рассчитаны показатели заболеваемости (общей) взрослого трудоспособного населения РФ, определяющие первую группу инвалидности и ведущую к полной утрате трудоспособности. Установлено, что два первых места занимают гипертоническая (гипертензивная) болезнь сердца и ишемическая болезнь сердца. Эти заболевания в большей мере определяют риски утраты трудового ресурса общества.

Заключение

Результаты исследования определили необходимость мониторинга заболеваемости взрослого населения в РФ и разработки управленческих решений, направленных на снижение угроз утраты жизненного и трудового ресурсов общества.

Конфликт интересов

А.А. Калининская заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Автор заявляет об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Калининская Алефтина Александровна, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6984-6536

Author Information Form

Kalininskaya Aleftina A., PhD, MD, Professor, Chief Researcher of the Public Health Research Department of the Federal State Budgetary Scientific Institution “National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6984-6536

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стародубов В.И., Руднев С.Г., Николаев Д.В., Коростылев К.А. О качестве данных профилактического скрининга в центрах здоровья и способе повышения эффективности бюджетных расходов. Аналитический вестник Совета Федерации Федерального Собрания РФ. 2015;44.:43-49.

2. Щепин В.О., Хабриев Р.У. Особенности смертности населения Российской Федерации, Центрального федерального округа и города Москвы в 2020 г. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021;29(2):189-193. DOI 10.32687/0869-866X-2021-29-2-189-193

3. Хабриев Р.У., Щепин В.О., Миргородская О.В. Комплексная оценка целевых показателей здоровья населения Центрального федерального округа Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020; 28(3):349-354. DOI 10.32687/0869-866X-2020-28-3-349-354

4. Сабгайда Т.П., Евдокушкина Г.Н., Иванова А.Е. Смертность от болезней системы кровообращения как отражение демографического старения. Здравоохранение Российской Федерации. 2023;67(5):436-443. DOI 10.47470/0044-197X-2023-67-5-436-443.

5. Иванова А. Е., Сабгайда Т.П., Семенова В.Г. Резервы сокращения смертности в России в контексте ее возрастных и нозологических особенностей. ДЕМИС. Демографические исследования. 2023;3(4): 92-125. DOI 10.19181/demis.2023.3.4.6.

6. Сабгайда Т.П., Зубко А.В., Семенова В.Г. Результативность федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» в контексте предотвратимых причин в городских и сельских поселениях России. Вопросы управления. 2023;2(81):71-85. DOI 10.22394/2304-3369-2023-2-71-85

7. Мадьянова В.В., Какорина Е.П., Клокова Т.А. Особенности заболеваемости лиц старше трудоспособного возраста в Российской Федерации в 2012-2018 гг. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020;28(2):207-215. DOI 10.32687/0869-866X-2020-28-2-207-215.

8. Васильев М.Д., Лазарев А.В., Калининская А.А., Кизеев М.В. Медико-демографические показатели населения старше трудоспособного возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(S4):131-140. DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-131-140

9. Мингазова Э.Н., Самойлова А.В., Загоруйченко А.А., Шигабутдинова Т.Н., Железова П.В. К вопросу о правовом обеспечении охраны репродуктивного здоровья девочек-подростков. Менеджер здравоохранения. 2020;7:45-52. DOI 10.37690/1811-0185-2020-7-45-52.

10. Савина А..А., Фейгинова С.И. Динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения Российской Федерации в 2007-2019 гг. Социальные аспекты здоровья населения. 2021;67(2): DOI 10.21045/2071-5021-2021-67-2-1.

11. Хамитова Р.Я., Лоскутов Д. В., Акрамова Э. Г. Сравнительный анализ взаимосвязей кардиологической заболеваемости взрослого населения и социально-экономических показателей в регионах России. Социальные аспекты здоровья населения. 2022;68(3):5. DOI 10.21045/2071-5021-2022-68-3-5.

12. Енина Е.Н., Вайсман Д.Ш., Богданова Т.Г. Динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения и охвата диспансерным наблюдением взрослого населения Российской Федерации в 2019-2023 гг. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2024; 70(6):1. Режим доступа: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1694/30/lang,ru/. DOI: 10.21045/2071-5021-2024-70-6-1

13. Суслин С.А., Кирьякова О.В., Измалков Н.С. & Чолоян С.Б. (2024). Динамика общей заболеваемости и смертности взрослого населения от болезней системы кровообращения. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики, (5), 258-277. doi: 10.24412/2312-2935-2024-5-258-277

14. Погорелов, А. Р. Региональные аспекты заболеваемости взрослого населения Камчатского края болезнями системы кровообращения в 2017-2021 годах. Кардиологический вестник. 2023;18(2-2):203-204.

15. Шастин А.С. Газимова В.Г., Цепилова Т.М., Малых О.Л., Панов В.Г. Заболеваемость болезнями системы кровообращения населения трудоспособного возраста в Российской Федерации в 2015-2019 гг. Региональные особенности. Профилактическая медицина. 2022;25(11): 28-35. DOI 10.17116/profmed20222511128.

16. Кураева В.М., Подчернина А.М. Особенности заболеваемости трудоспособного населения города Москвы по классу болезней системы кровообращения в период пандемии COVID-19. Ремедиум. 2022;26(4):341-346. DOI 10.32687/1561-5936-2022-26-4-341-346.

17. Дымочка М.А., Андреева О.С., Рычкова М.А., Тарасова Л.А., Шахсуварян С.Б., Пузин М.Н., Погосян Г.Э. Показатели первичной инвалидности взрослого населения трудоспособного возраста в Российской Федерации в 2014-2015 гг. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2017;2:37-40.

18. Бухтияров И.В., Тихонова Г.И., Бетц К.В., Брылева М.С., Горчакова Т.Ю., Чуранова А.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность населения трудоспособного возраста в России. Медицина труда и промышленная экология. 2022;62(12):791-796. DOI 10.31089/1026-9428-2022-62-12-791-796.

19. Калининская А.А., Кизеев М.В., Лазарев А.В., Бальзамова Л.А., Смирнов А.А. Угрозы риска здоровью населения, связанные с коронавирусной инфекцией в Москве, и необходимость противодействия. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2023;31(S2):1202-1206. DOI 10.32687/0869-866X-2023-31-s2-1202-1206

20. Калининская А.А., Лазарев А.В., Шляфер С.И., Бальзамова Л.А., Смирнов А.А. Стратегические задачи противодействия рискам здоровья населению села. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2024;28(4):25-31. DOI 10.69541/NRIPH.2024.04.004

21. Аликова З.Р., Цаликова А.А., Карсанова Е.М., Ведмеденко Ф.В. Социологическая оценка последствий перенесенной коронавирусной инфекции Covid-19 у пациентов с сахарным диабетом // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2024;26(4):113-120. DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-4-113-120

22. Шипова В. М., Кизеев М.В., Магомедова З.А. Медицинская реабилитация: планирование, организация, нормы труда. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2023;2:103-109. DOI 10.25742/NRIPH.2023.02.015.

23. Bo. Li, Yang J., Zhao F., Zhi L., WANG X., Liu L., Bi ZH., Zhao YU. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clinical Research in Cardiology. 2020;109(5):531-538. DOI 10.1007/s00392-020-01626-9.

24. Есипов А.В., Алехнович А.В., Абушинов В.В. COVID-19: первый опыт оказания медицинской помощи и возможные решения проблемных вопросов (обзор). Госпитальная медицина: наука и практика. 2020;1(1):5-8

25. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27 августа 2019 г. № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

26. Приказ Минтруда России от 26.07.2024 г. № 374н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы» (зарегистрировано в Минюсте России 23.08.2024 г. № 79273).

27. Заболеваемость всего населения России: статистические материалы. – М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2019-2023 гг.

28. Федеральная служба государственной статистики URL : https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284

29. Общая заболеваемость взрослого населения России: статистические материалы. -М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2023.

30. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста России: статистические материалы. -М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2023.

REFERENCES

1. Starodubov V.I., Rudnev S.G., Nikolaev D.V., Korostylev K.A. On the quality of preventive screening data in health centers and a way to improve the efficiency of budget expenditures. Analytical Bulletin of the Federation Council of the Federal Assembly of the Russian Federation. 2015;44.:43-49.

2. Shchepin V.O., Khabriev R.U. Mortality characteristics of the population of the Russian Federation, the Central Federal District and the city of Moscow in 2020. Problems of Social Hygiene, Healthcare and the History of Medicine. 2021;29(2):189-193. DOI 10.32687/0869-866X-2021-29-2-189-193

3. Khabriev R.U., Shchepin V.O., Mirgorodskaya O.V. Comprehensive assessment of target health indicators of the population of the Central Federal District of the Russian Federation. Problems of Social Hygiene, Healthcare and History of Medicine. – 2020; 28(3):349-354. DOI 10.32687/0869-866X-2020-28-3-349-354

4. Sabgaida TP, Evdokushkina GN, Ivanova AE. Mortality from circulatory system diseases as a reflection of demographic aging. Healthcare of the Russian Federation. 2023;67(5):436-443. DOI 10.47470/0044-197X-2023-67-5-436-443.

5. Ivanova AE, Sabgaida TP, Semenova VG. Reserves for mortality reduction in Russia in the context of its age and nosological features. DEMIS. Demographic studies. 2023;3(4): 92-125. DOI 10.19181/demis.2023.3.4.6.

6. Sabgaida TP, Zubko AV, Semenova VG. Effectiveness of the federal project "Combating Cardiovascular Diseases" in the Context of Preventable Causes in Urban and Rural Settlements of Russia. Management Issues. 2023;2(81):71-85. DOI 10.22394/2304-3369-2023-2-71-85

7. Mad'yanova VV, Kakorina EP, Klokova TA. Morbidity Patterns in Senior Working-Age Persons in the Russian Federation in 2012-2018. Problems of Social Hygiene, Healthcare and History of Medicine. 2020;28(2):207-215. DOI 10.32687/0869-866X-2020-28-2-207-215.

8. Vasiliev M.D., Lazarev A.V., Kalininskaya A.A., Kizeev M.V. Medical and demographic indicators of the population above working age. Complex issues of cardiovascular diseases. 2023;12(S4):131-140. DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-131-140

9. Mingazova E.N., Samoylova A.V., Zagoruychenko A.A., Shigabutdinova T.N., Zhelezova P.V. On the issue of legal support for the protection of reproductive health of adolescent girls. Healthcare manager. 2020;7:45-52. DOI 10.37690/1811-0185-2020-7-45-52.

10. Savina A.A., Feiginova S.I. Dynamics of the incidence of diseases of the circulatory system of the adult population of the Russian Federation in 2007-2019. Social Aspects of Population Health. 2021;67(2): DOI 10.21045/2071-5021-2021-67-2-1.

11. Khamitova R.Ya., Loskutov D.V., Akramova E.G. Comparative analysis of the relationships between cardiac morbidity in the adult population and socio-economic indicators in the regions of Russia. Social Aspects of Population Health. 2022;68(3):5. DOI 10.21045/2071-5021-2022-68-3-5.

12. Enina E.N., Vaysman D.Sh., Bogdanova T.G. Dynamics of morbidity from diseases of the circulatory system and coverage of dispensary observation of the adult population of the Russian Federation in 2019-2023. Social aspects of population health [online publication] 2024; 70(6):1. Access mode: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1694/30/lang,ru/. DOI: 10.21045/2071-5021-2024-70-6-1

13. Suslin S.A., Kiryakova O.V., Izmalkov N.S. & Choloyan S.B. (2024). Dynamics of overall morbidity and mortality from diseases of the circulatory system in the adult population. Modern problems of health care and medical statistics, (5), 258-277. doi: 10.24412/2312-2935-2024-5-258-277

14. Pogorelov, A. R. Regional aspects of circulatory system disease incidence in the adult population of Kamchatka Krai in 2017-2021. Cardiological Bulletin. 2023;18(2-2):203-204.

15. Shastin, A.S., Gazimova, V.G., Tsepilova, T.M., Malykh, O.L., Panov, V.G. Incidence of circulatory system diseases in the working-age population in the Russian Federation in 2015-2019. Regional features. Preventive Medicine. 2022;25(11):28-35. DOI 10.17116/profmed20222511128.

16. Kuraeva V.M., Podchernina A.M. Morbidity patterns of the working-age population of Moscow by class of circulatory system diseases during the COVID-19 pandemic. Remedium. 2022;26(4):341-346. DOI 10.32687/1561-5936-2022-26-4-341-346.

17. Dymochka M.A., Andreeva O.S., Rychkova M.A., Tarasova L.A., Shakhsuvaryan S.B., Puzin M.N., Pogosyan G.E. Primary disability rates among the adult working-age population in the Russian Federation in 2014-2015. Bulletin of the All-Russian Society of Specialists in Medical and Social Expertise, Rehabilitation and Rehabilitation Industry. 2017;2:37-40.

18. Bukhtiyarov I.V., Tikhonova G.I., Betz K.V., Bryleva M.S., Gorchakova T.Yu., Churanova A.N. Morbidity, disability, and mortality of the working-age population in Russia. Occupational Medicine and Industrial Ecology. 2022;62(12):791–796. DOI 10.31089/1026-9428-2022-62-12-791–796.

19. Kalininskaya A.A., Kizeev M.V., Lazarev A.V., Balzamova L.A., Smirnov A.A. Population health risks associated with coronavirus infection in Moscow and the need for counteraction. Problems of Social Hygiene, Healthcare, and the History of Medicine. 2023;31(S2):1202–1206. DOI 10.32687/0869-866X-2023-31-s2-1202-1206

20. Kalininskaya A.A., Lazarev A.V., Shlyafer S.I., Balzamova L.A., Smirnov A.A. Strategic objectives of counteracting health risks to the rural population. Bulletin of the N.A. Semashko National Research Institute of Public Health. 2024;28(4):25-31. DOI 10.69541/NRIPH.2024.04.004

21. Alikova Z.R., Tsalikova A.A., Karsanova E.M., Vedmedenko F.V. Sociological assessment of the consequences of past coronavirus infection Covid-19 in patients with diabetes mellitus // Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse". 2024;26(4):113-120. DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-4-113-120

22. Shipova V. M., Kizeev M. V., Magomedova Z. A. Medical rehabilitation: planning, organization, labor standards. Bulletin of the N. A. Semashko National Research Institute of Public Health. 2023;2:103-109. DOI 10.25742/NRIPH.2023.02.015.

23. Bo. Li, Yang J., Zhao F., Zhi L., WANG X., Liu L., Bi ZH., Zhao YU. Prevalence and impact of cardiovascular and metabolic diseases on COVID-19 in China. Clinical Research in Cardiology. 2020;109(5):531-538. DOI 10.1007/s00392-020-01626-9.

24. Esipov A.V., Alekhnovich A.V., Abushinov V.V. COVID-19: First Experience in Providing Medical Care and Possible Solutions to Problematic Issues (review). Hospital Medicine: Science and Practice. 2020;1(1):5-8

25. Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of August 27, 2019 No. 585n "On Classifications and Criteria Used in the Implementation of Medical and Social Expertise of Citizens by Federal State Institutions of Medical and Social Expertise."

26. Order of the Ministry of Labor of Russia dated July 26, 2024 No. 374n “On approval of classifications and criteria used in the implementation of medical and social examination of citizens by federal institutions of medical and social examination” (registered with the Ministry of Justice of Russia on August 23, 2024 No. 79273).

27. Morbidity of the Total Population of Russia: Statistical Materials. Moscow: Federal State Budgetary Institution "TsNIIOIZ" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2019-2023.

28. Federal State Statistics Service URL: https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284

29. Overall Morbidity of the Adult Population of Russia: Statistical Materials. Moscow: Federal State Budgetary Institution "TsNIIOIZ" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023.

30. Overall Morbidity of the Senior Working-Age Population of Russia: Statistical Materials. Moscow: Federal State Budgetary Institution "TsNIIOIZ" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023.

Для цитирования: *Калининская А.А. Угрозы утраты жизненных и трудовых ресурсов общества в связи с болезнями системы кровообращения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 41-50. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-41-50*

To cite: *Kalininskaya A.A. Threats of loss of life and labor resources of society due to diseases of the circular system. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 41-50. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-41-50*

УДК 616.126.52
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-51-63

СРАВНЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА В ВОЗРАСТЕ 50–65 ЛЕТ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОДНОГО ЦЕНТРА

С.Т. Энгиноев[1, 2], А.А. Зеньков[1, 2], Г.М. Магомедов[1], Т.К. Рашидова[1], А. М-С. Умаханова[2], А.Р. Сатаева[2], И.И. Чернов[1], В.Н. Колесников[1, 2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Астрахань), ул. Покровская Роща, 4, Астрахань, Российская Федерация, 414004; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Российская Федерация, 414000

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения

- Механические протезы аортального клапана демонстрируют значительные преимущества в долгосрочной перспективе у пациентов 50–65 лет по сравнению с биологическими протезами, включая более высокую выживаемость, меньший риск реопераций и снижение частоты протезного эндокардита.
- Оба типа протезов показали сопоставимые результаты в отношении послеоперационных осложнений, госпитальной летальности и частоты инсультов.
- Полученные данные подчеркивают необходимость индивидуального подхода к выбору типа протеза с учетом возраста пациента и сопутствующих факторов риска.

Цель	Сравнить непосредственные и отдаленные результаты протезирования аортального клапана (ПАК) с использованием механических и биологических протезов у пациентов в возрасте 50–65 лет.
Материалы и методы	В ретроспективное исследование включены данные 792 пациентов, которым в период с 2009 по 2019 гг. было выполнено ПАК с использованием механических или биологических протезов. После проведения псевдорандомизации были отобраны 374 пациента, разделенных на две группы: 1-я группа (n = 187) – пациенты с механическими протезами, 2-я группа (n = 187) – пациенты с биологическими протезами. Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, изолированное ПАК. Критерии исключения: фракция выброса левого желудочка < 35%, двух- или трехклапанное протезирование, возраст < 50 лет или > 65 лет. Медиана периода наблюдения составила 90 (53–118) месяцев. Оценивались непосредственные и отдаленные результаты, включая выживаемость, частоту реопераций, инсультов и протезного эндокардита.
Результаты	Непосредственные послеоперационные результаты не показали статистически значимых различий между группами. Показатели 1-, 3-, 5- и 10-летней выживаемости в группе механических протезов составили 94,9%, 93%, 89,7% и 86,4%, соответственно, что было выше, чем в группе биологических протезов (93%, 88,7%, 84,2% и 66,4%; p = 0,001). Свобода от реопераций через 1, 3, 5 и 10 лет в группе механических протезов составила 97,7%, 97,7%, 97,7% и 97,7%, тогда как в группе биопротезов – 98,3%, 96,9%, 95,4% и 76,4% (p < 0,001). Частота инсультов через 1, 3, 5 и 10 лет в группе механических протезов составила 2,7%, 5,4%, 5,4% и 12,2%, а в группе биопротезов – 2,1%, 5,8%, 6,7% и 9,4% (p = 0,486). Свобода от протезного эндокардита через 1, 3, 5 и 10 лет в группе механических протезов составила 100%, 100%, 100% и 100%, тогда как в группе биопротезов – 99,4%, 97,3%, 97,3% и 94,5% (p = 0,003).
Заключение	Механические протезы АК демонстрируют значительные преимущества в долгосрочной перспективе у пациентов в возрасте 50–65 лет по сравнению с биологическими протезами. Они ассоциированы с более высокой выживаемостью, меньшим риском реопераций и развитием протезного эндокардита.

Для корреспонденции: *Сослан Тайсумович Энгиноев, Surgery-89@yandex.ru; адрес: ул. Покровская Роща, 4, Астрахань, Российская Федерация, 414004*
Corresponding author: *Soslan T. Enginoev, Surgery-89@yandex.ru; address: 4, Pokrovskaya Roscha St., Astrakhan, Russian Federation, 414004*

При этом оба типа протезов показали сопоставимые результаты в отношении послеоперационных осложнений, госпитальной летальности и частоты инсультов. Полученные данные подчеркивают важность индивидуального подхода к выбору типа протеза с учетом возраста пациента и сопутствующих факторов риска.

Ключевые слова Приобретенный порок сердца • Аортальный стеноз • Аортальная недостаточность • Механический протез • Биологический протез

Поступила в редакцию: *01.11.2025;* ***поступила после доработки:*** *20.12.2025;* ***принята к печати:*** *15.01.2026*

IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS OF MINIMALLY INVASIVE ACCESS IN AORTIC VALVE SURGERY: SINGLE CENTER RETROSPECTIVE STUDY

S.T. Enginoev[1, 2], A.A. Ziankou[1], G.M. Magomedov[1], T.K. Rashidova[1], A.M-S. Umahanova[2], A.R. Sataeva[2], I.I. Chernov[1], V.N. Kolesnikov[1, 2]

[1] Federal State Budgetary Institution "Federal Center for Cardiovascular Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Astrakhan), 4, Pokrovskaya Roscha St., Astrakhan, Russian Federation, 414004; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, Russian Federation, 414000

Highlights

• Mechanical aortic valve prostheses demonstrate significant long-term advantages in patients aged 50–65 years compared with bioprosthetic valves, including higher survival, a lower risk of reoperation, and a reduced incidence of prosthetic valve endocarditis.

• Both types of prostheses showed comparable outcomes with respect to postoperative complications, in-hospital mortality, and the incidence of stroke.

• These findings underscore the need for an individualized approach to prosthesis selection, taking into account patient age and concomitant risk factors.

Aim To compare the immediate and long-term outcomes of aortic valve replacement (AVR) using mechanical and biological prostheses in patients aged 50–65 years.

Methods This retrospective study included data from 792 patients who underwent AVR with mechanical or biological prostheses between 2009 and 2019. After pseudorandomization, 374 patients were selected and divided into two groups: Group 1 (n = 187) – mechanical prostheses, Group 2 (n = 187) – biological prostheses. Inclusion criteria: age ≥ 18 years, isolated AVR. Exclusion criteria: left ventricular ejection fraction < 35%, double or triple valve replacement, age < 50 or > 65 years. The median follow-up period was 90 months (range: 53–118 months). Immediate and long-term outcomes were evaluated, including survival, reoperation rates, stroke incidence, and prosthetic endocarditis.

Results There were no statistically significant differences in immediate postoperative outcomes between the groups. The 1-, 3-, 5-, and 10-year survival rates in the mechanical prosthesis group were 94.9%, 93%, 89.7%, and 86.4%, respectively, which were higher than in the biological prosthesis group (93%, 88.7%, 84.2%, and 66.4%; p = 0.001). Freedom from reoperation at 1, 3, 5, and 10 years in the mechanical prosthesis group was 97.7%, 97.7%, 97.7%, and 97.7%, while in the biological prosthesis group, it was 98.3%, 96.9%, 95.4%, and 76.4% (p < 0.001). The incidence of stroke at 1, 3, 5, and 10 years in the mechanical prosthesis group was 2.7%, 5.4%, 5.4%, and 12.2%, while in the biological prosthesis group, it was 2.1%, 5.8%, 6.7%, and 9.4% (p = 0.486). Freedom from prosthetic endocarditis at 1, 3, 5, and 10 years in the mechanical prosthesis group was 100%, 100%, 100%, and 100%, while in the biological prosthesis group, it was 99.4%, 97.3%, 97.3%, and 94.5% (p = 0.003).

Conclusion Mechanical AV prostheses demonstrate significant long-term advantages in patients aged 50–65 years compared to biological prostheses. They are associated with higher survival rates, lower risks of reoperation, and reduced incidence

of prosthetic endocarditis. However, both types of prostheses showed comparable results in terms of postoperative complications, in-hospital mortality, and stroke incidence. These findings highlight the importance of an individualized approach to prosthesis selection, taking into account patient age and associated risk factors.

Keywords Acquired heart disease • Aortic stenosis • Aortic insufficiency • Mechanical prosthesis • Biological prosthesis

Received: *01.11.2025;* ***received in revised form:*** *20.12.2025;* ***accepted:*** *15.01.2026*

Список сокращений

АК – аортальный клапан
ДИ – доверительный интервал
ИЭ – инфекционный эндокардит
ОР – отношение рисков
ПАК – протезирование аортального клапана
ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Нелеченный тяжелый аортальный стеноз характеризуется высокой летальностью, достигающей 25% в год, и средней выживаемостью от 2 до 3 лет [1]. Единственным радикальным методом лечения данного состояния является протезирование аортального клапана (ПАК), которое может выполняться как традиционным открытым хирургическим способом, так и с использованием транскатетерной имплантации аортального клапана [2, 3]. Согласно данным национального регистра Российской Федерации, в 2023 г. было выполнено 7 621 операция на аортальном клапане (АК), при этом доля биологических протезов составила 22,1% [4].

Выбор типа протеза (механический или биологический) остается предметом активных дискуссий, особенно в различных возрастных группах. Результаты исследований в этой области противоречивы [5–10], что привело к различиям в рекомендациях американских и европейских клинических руководств [2, 3]. Особый интерес вызывает возрастная категория 50–65 лет, которая представляет собой «пороговый возраст», где пациенты уже не относятся к молодым, но еще не считаются пожилыми. В этом возрастном диапазоне сложно сбалансировать риски длительной антикоагулянтной терапии, необходимой при использовании механических протезов, с потенциальной необходимостью повторной операции, характерной для биологических протезов.

Несмотря на значительное число пациентов в возрасте 50–65 лет, нуждающихся в ПАК, в текущих рекомендациях Американского колледжа кардиологии/Американской кардиологической ассоциации (ACC/AHA) отсутствуют четкие указания по выбору оптимального типа клапана для данной категории пациентов [3]. Кроме того, в литературе недостаточно данных, посвященных сравнительному анализу непосредственных и отдаленных результатов ПАК у пациентов этой возрастной группы.

Целью настоящего исследования стало сравнение непосредственных и отдаленных результатов ПАК у пациентов в возрасте 50–65 лет с использованием механических и биологических протезов

Материалы и методы

Популяция включенных больных

В ретроспективное исследование были включены 762 пациента в возрасте от 50 до 65 лет, которым выполнено ПАК с использованием механических или биологических протезов. Оперативные вмешательства проводились в период с апреля 2009 по декабрь 2019 г. в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Астрахань). Медиана периода наблюдения составила 90 месяцев (53–118) месяцев. Отдаленные результаты оценивались на основе анализа медицинских карт, телефонных опросов пациентов или их родственников, почтовой переписки и приглашений на контрольные визиты в медицинское учреждение.

Всем пациентам выполнено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) АК до операции, непосредственно после вмешательства и перед выпиской из стационара. Пациентам в возрасте ≥ 35 лет до операции проведена коронарография. ЭхоКГ до, во время и в раннем послеоперационном периоде (до выписки) выполнялась на аппарате экспертного класса IE 33 (Philips, Амстердам, Нидерланды). До и после операции проводилась трансторакальная ЭхоКГ, а интраоперационно – чреспищеводное ЭхоКГ-исследование. После выписки из стационара ЭхоКГ выполнялась по месту жительства пациентов или в нашем учреждении.

Критерии включения:

• Возраст ≥ 18 лет;

• ПАК с использованием механического или биологического протеза.

Критерии исключения:

• Проведение операции Росса;

• Выполнение операции Озаки;

• Имплантация бескаркасного протеза ТиАра;
• Использование гомографтов;
• Фракция выброса левого желудочка < 35%;
• Транскатетерная имплантация аортального клапана;
• Двух- или трехклапанное протезирование;
• Возраст < 50 лет или > 65 лет.

Конечные точки исследования

Ранние конечные точки:

• Время пребывания в отделении реанимации (часы);
• Продолжительность госпитализации (дни);
• Госпитальная летальность;
• Инсульт;
• Периоперационный инфаркт миокарда;
• Острое почечное повреждение, требующее гемодиализа;
• Нарушения проводимости, потребовавшие имплантации постоянного электрокардиостимулятора;
• Необходимость реэксплорации по поводу кровотечения;
• Тампонада сердца;
• Выпот в перикард или плевральные полости, требующий дренирования или пункции;
• Объем гемотрансфузий (с использованием свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы и тромбоцитов);
• Стернальная инфекция.

Отдаленные конечные точки:

• Общая выживаемость;
• Свобода от повторных вмешательств;
• Свобода от инсульта;
• Свобода от инфекционного эндокардита (ИЭ).

Группы пациентов:

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от типа протеза:

• Группа I (механический протез): 367 пациентов;
• Группа II (биологический протез): 395 пациентов.

Для минимизации систематической ошибки и повышения сопоставимости групп использован метод псевдорандомизации (PSM) в соотношении 1:1. Для подбора пар применялся метод ближайшего соседа (Nearest Neighbor 1:1) с допустимым значением калипера, равным 0,01 стандартного отклонения логита propensity score.

После применения метода псевдорандомизации были сформированы две сопоставимые группы:

• Группа I (механический протез): 187 пациентов;
• Группа II (биологический протез): 187 пациентов.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Статистический анализ

Статистическая обработка материала выполняли с использованием пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26 (Chicago, IL, USA). Выполнена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, описывали в форме среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD), при отличии от нормального – в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1–Q3]). Данные независимых групп, имеющие категориальные выражение, сравнивались при помощи «χ^2» теста Пирсона или точного критерия Фишера. Количественные данные независимых групп оценивались с помощью межгруппового непараметрического критерия Манна–Уитни и параметрического критерия (t-критерия Стьюдента). С целью минимизации смещения результатов и обеспечения максимальной сопоставимости групп выполнено их уравнивание методом псевдорандомизации (Propensity score matching). Переменные, которые потенциально имели статистически значимую разницу, были включены в логистическую регрессионную модель для выполнения PSM. По этим ковариатам проведена псевдорандомизация. Каждому наблюдению первой группы подбирали пару из второй группы,

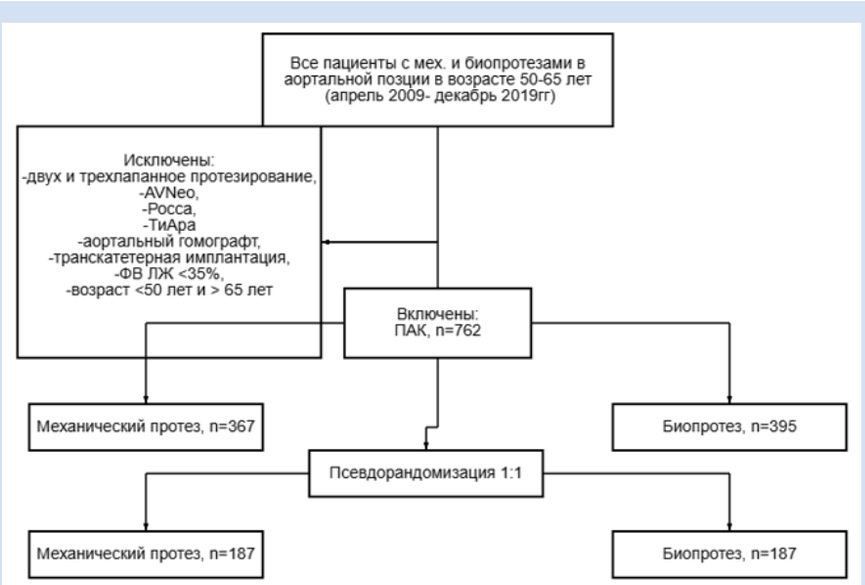


Рисунок 1. Дизайн исследования
Примечание: *ПАК – протезирование аортального клапана; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.*
Figure 1. Study Design
Note: *AVR – aortic valve replacement; LV EF – left ventricular ejection fraction.*

которая имела наиболее близкое значение PS (метод «ближайшего соседа», Nearest Neighborhood 1:1). Только значение отрезка PS, составляющее 0,001 (0,2, далее 0,1; 0,01) от стандартного отклонения логита PS, было достаточным для обеспечения сходства наблюдений в паре по имеющемуся набору конфаундеров. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали за 0,05.

Результаты

Непосредственные результаты

Демографические данные

Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, в обеих группах составила 59 (57–62) лет (p = 0,975). В группе механического протеза доля женщин составила 69 (36,9%), тогда как в группе биологического протеза – 80 (42,8%) (p = 0,245). Нарушения ритма в виде фибрилляции предсердий были зарегистрированы у 23 (12,3%) пациентов в обеих группах (p = 1). Функциональный класс III–IV хронической сердечной недостаточности наблюдался у 119 (63,6%) пациентов в группе механического протеза и у 123 (65,8%) пациентов в группе биопротезов (p = 0,665). Повторные операции на сердце выполнены у 4 (2,1%) пациентов в группе механического протеза и у 3 (1,6%) пациентов в группе биологического протеза (p = 1).

Эхокардиографические данные

По данным ЭхоКГ, медиана диаметра фиброзного кольца АК в группе механического протеза составила 22 (20–24) мм, в то время как в группе биопротеза – 22 (21–24) мм (p = 0,711). Медиана систолического давления в легочной артерии и фракции выброса левого желудочка в группе механического протеза составили 30 (27–39) мм рт. ст. и 58 (53–63) % соответственно, тогда как в группе биопротезов – 30 (27–39) мм рт. ст. и 56 (51–62) % (p = 0,467 и p = 0,17 соответственно). Все исходные данные пациентов представлены в табл. 1.

Операционные данные

Минидоступ использован у 30 (16%) пациентов

Таблица 1. Общая характеристика включенных больных
Table 1. General characteristics of included patients

Показатели / Parameters	Все пациенты / All patients			Пседромандомизация / Propensity-Matched		
	Мех. / Mech. (n = 367)	Био / Bio (n = 395)	P-value	Мех. / Mech. (n = 187)	Био / Bio (n = 187)	P-value
Возраст, лет / Age, years (Me [Q1-Q3])	56 (53–59)	62 (59–64)	< 0,001	59 (57–62)	59 (57–62)	0,975
Женщины / Female, n (%)	136 (37,1)	163 (41,3)	0,235	69 (36,9)	80 (42,8)	0,245
ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m², M ± SD, 95% ДИ / CI	30,2 ± 5,9 (29,6–30,8)	30,0 ± 5,1 (29,5–30,5)	0,527	30,2 ± 5,9 (29,6–30,8)	30,0 ± 5,1 (29,5–30,5)	0,527
ХСН 3–4 ФК по NYHA / CHF 3–4 FC NYHA, n (%)	235 (64)	266 (67,3)	0,336	119 (63,6)	123 (65,8)	0,665
Повторная операция на сердце / Redo cardiac operation, n (%)	8 (2,2)	6 (1,5)	0,594	4 (2,1)	3 (1,6)	1
Креатинин в крови мкмоль/л / Blood creatinine in mkmol/L, Me [Q1–Q3])	88 (77–104)	89 (77–104)	0,657	88 (77–104)	89 (77–104)	0,657
Сопутствующая патология / Comorbid pathology, n (%)						
Инсульт в анамнезе / History of stroke	12 (3,3)	16 (4,1)	0,567	8 (4,3)	10 (5,3)	0,810
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	44 (12)	57 (14,4)	0,321	25 (13,4)	21 (11,3)	0,542
ФП / AF	45 (12,3)	50 (12,7)	0,868	23 (12,3)	23 (12,3)	1
ЧКВ в анамнезе / History of PCI	7 (1,9)	4 (1)	0,370	3 (1,6)	2 (1,1)	1
Поражение артерий нижних конечностей/ Lower extremity arterial disease, n (%)	94 (25,6)	94 (23,8)	0,561	52 (27,8)	54 (28,8)	0,87
Эхокардиографические параметры до операции / Preoperative echocardiographic parameters						
ФВ ЛЖ / LVEF, %, (Me [Q1–Q3])	58 (51–62)	57 (52–61)	0,382	58 (53–63)	56 (51–62)	0,170
Диаметр фиброзного кольца АК, мм / Diameter of the AV annulus, (Me [Q1–Q3])	22 (21–24)	23 (21–24)	0,740	22 (20–24)	22 (21–24)	0,711
Двухстворчатый АК / Bicuspid AV, n (%)	50 (13,6)	41 (10,4)	0,168	26 (14)	26(14)	1
СДЛА, мм рт. ст. / SPPA, mmHg, (Me [Q1–Q3])	30 (26–38)	31 (27–37)	0,417	30 (27–39)	32 (27–39)	0,467

Примечание: *АК – аортальный клапан; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс масса тела; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.*
Note: *AF – atrial fibrillation, AV – aortic valve; BMI – body mass index; CHF – chronic heart failure; CI – confidence interval; FC– Functional class; LV EF – left ventricular ejection fraction; NYHA – New-York Heart Association; PCI – Percutaneous coronary intervention; SPPA – systolic pressure in the pulmonary artery.*

в обеих группах (p = 1). Комбинированные вмешательства выполнены у 70 (40,6%) пациентов в группе механического протеза и у 72 (38,5%) пациентов в группе биопротеза (p = 0,672). При имплантации механического протеза наблюдалось статистически значимое увеличение длительности операции (180 (155–220) минут против 170 (150–205) минут, p = 0,022) и времени искусственного кровообращения (97 (81–131) минут против 91 (75–110) минут, p = 0,022). Однако время ишемии миокарда было сопоставимым в обеих группах: 70 (59–86) минут в группе механического протеза и 67 (56–81) минут в группе биопротеза (p = 0,158). Медиана размера имплантированных протезов составила 23 (23–25) мм в обеих группах (p = 0,244). В группе механических протезов преимущественно использовались протезы фирм МедИнж (71,7%) и Карбоникс (16,6%), тогда как в группе биопротезов – Biomedica (80,2%) и Biocor (14,4%). Подробные данные представлены в табл. 2.

Послеоперационные осложнения и ЭхоКГ

Статистически значимых различий в послеоперационных осложнениях и госпитальной летально-

Таблица 2. Операционные показатели
Table 2. Operative variables

Показатели / Parameters	Все пациенты / All patients			Псевдорандомизация / Propensity-Matched		
	Мех. / Mech. (n = 367)	Био / Bio (n = 395)	P-value	Мех. / Mech. (n = 187)	Био / Bio (n = 187)	P-value
Минидоступ / Minimal access, n (%) Миниторакотомия / Minithoracotomy, n (%)	59 (16,1) 5 (1,4)	61 (15,4) 1 (0,3)	0,81 0,111	30 (16) 3 (1,6)	30 (16) 0	1 0,248
Комбинированные вмешательства / Combined procedures, n (%)	123 (33,5)	175 (44,3)	0,002	76 (40,6)	72 (38,5)	0,672
КШ / CABG, n (%)	94 (25,6)	147 (37,2)	< 0,001	58 (31)	56 (29,9)	0,822
Пластика МК / Repair of MV, n (%)	6 (1,6)	9 (2,3)	0,607	3 (1,6)	3 (1,6)	1
Пластика ТК / Repair of TV, n (%)	1 (0,3)	4 (1)	0,375	1 (0,5)	1 (0,5)	1
Maze процедура / Maze procedure, n (%)	1 (0,3)	5 (1,3)	0,219	1 (0,5)	3 (1,6)	0,623
Хирургическая изоляция ушка ЛП / Surgical LAA, n (%)	16 (4,4)	22 (5,6)	0, 443	9 (4,8)	10 (5,3)	1
Супракоронарное протезирование аорты / Supracoronary aortic replacement, n (%)	24 (6,5)	19 (4,8)	0,301	15 (8)	13 (7)	0,694
Время операции, мин / Operative time, min (Me [Q1–Q3])	175 (155–210)	180 (155–215)	0,594	180 (155–220)	170 (150–205)	0,022
Время ИК, мин / CPB time, min (Me [Q1–Q3])	95 (81–121)	93 (76–117)	0,282	97 (81–131)	91 (75–110)	0,005
Время зажима, мин / Cross clamp time (Me [Q1–Q3])	68 (59–84)	69 (56–83)	0, 618	70 (59–86)	67 (56–81)	0,158
Название имплантированных протезов / Nomenclature of implanted prosthesis, n (%)						
Карбоникс / Carbonics	44 (12)	0		31 (16,6)	0	
МедИнж / MedIngh	271 (73,8)	0		134 (71,7)	0	
ATS	5 (1,4)	0		1(0,5)	0	
On-X	12 (3,3)	0		6 (3,2)	0	
Carbomedics	34 (9,3)	0		15 (8)	0	
Sorin	1 (0,3)	0		0 (0)	0	
Medtronic Hancock	0	16 (4,1)		0	7 (3,7)	
Biomedica	0	301 (76,2)		0	150 (80,2)	
St.Jude Biocor	0	65 (16,5)		0	27 (14,4)	
Mitrow	0	1 (0,3)		0	0	
Edwards perimount	0	9 (2,3)		0	3 (1,6)	
Юнилайн / Uniline	0	3 (0,8)		0	0	
St.Jude Trifecta	0	1 (0,3)		0	0	
Размер протеза / Size of the prosthesis, Me (Q1–Q3)	23 (23–25)	23 (23–25)	0,710	23 (23–25)	23 (23–25)	0,244

Примечание: *ИК – искусственное кровообращение; КШ – коронарное шунтирование; ЛП – левое предсердие; МК – митральный клапан; ТК – трикуспидальный клапан.*
Note: *CABG – coronary artery bypass grafting; CPB – cardiopulmonary bypass; LAA – left atrium appendage; MV – mitral valve; TV – tricuspid valve.*

сти между группами выявлено не было. Госпитальная летальность составила 0,5% в группе механических протезов и 1,1% в группе биопротезов (p = 1). Рестернотомия по причине кровотечения выполнена у 7 (3,7%) пациентов в группе механических протезов и у 2 (1,1%) пациентов в группе биопротезов (p = 0,174). Гемотрансфузии проведены у 86 (46%) пациентов в группе механических протезов и у 89 (47,6%) пациентов в группе биопротезов (p = 0,756). Имплантация электрокардиостимулятора потребовалась у 6 (3,2%) пациентов в группе механических протезов и у 7 (3,7%) пациентов в группе биопротезов (p = 0,9). Инсульт зарегистрирован у 4 (2,1%) пациентов в группе механических протезов и у 5 (2,7%) пациентов в группе биопротезов (p = 0,9). Острое почечное повреждение отмечено только в группе биопротезов у 5 (2,7%) пациентов (p = 0,061). Продолжительность пребывания в реанимации была сопоставимой: 22 (19–44) часа в группе механических протезов и 22 (18–38) часов в группе биопротезов (p = 0,895). Данные представлены в табл. 3.

По данным ЭхоКГ, пиковый транспротезный градиент был статистически значимо ниже при им-

Таблица 3. Послеоперационные показатели
Table 3. Postoperative variables

Показатели/ Parameters	Все пациенты / All patients			Псевдорандомизация / Propensity-Matched		
	Мех. / Mech. (n = 367)	Био. / Bio. (n = 395)	P-value	Мех. / Mech. (n = 187)	Био. / Bio (n = 187)	P-value
Госпитальная летальность / Hospital mortality, n (%)	2 (0,5)	3 (0,8)	1	1 (0,5)	2 (1,1)	1
ПОФП / POAF, n (%)	47 (12,8)	65 (16,5)	0,155	27 (14,4)	28 (15)	0,884
Реэксплорация по поводу кровотечения / Re-exploration for bleeding, n (%)	17 (4,6)	9 (2,3)	0,074	7 (3,7)	2 (1,1)	0,174
Пункция перикарда / Pericardiocentesis, n (%)	24 (6,5)	27 (6,8)	0,870	12 (6,4)	12 (6,4)	1
Тампонада сердца / Cardiac tamponade, n (%)	4 (1,1)	6 (1,5)	0, 754	0	2 (1,1)	0,499
Плевральная пункция / Thoracocentesis, n (%)	27 (7,4)	53 (13,4)	0,006	14 (7,5)	23 (12,3)	0,119
Гемотрансфузии / Hemotransfusion, n (%)	155 (42,2)	200 (50,6)	0,02	86 (46)	89 (47,6)	0,756
Свежезамороженная плазма / Fresh Frozen Plasma, n (%)	47 (12,8)	62 (15,7)	0,255	23 (12,3)	34 (18,2)	0,114
Эритроцитарная масса / Packed Red Blood Cells, n (%)	138 (37,6)	180 (45,6)	0,026	76 (40,6)	79 (42,2)	0,753
Тромбоцитарная масса, n / Platelet concentrate	10 (2,7)	8 (2)	0,635	4 (2,1)	6 (3,2)	0,751
Имплантация постоянного ЭКС / Permanent pacemaker implantation, n (%)	10 (2,7)	9 (2,3)	0, 817	6 (3,2)	7 (3,7)	0,9
Периоперационный ИМ / Perioperative MI, n (%)	4 (1,1)	4 (1)	1	1 (0,5)	0 (0)	0,99
Инсульт / Stroke, n (%)	5 (1,4)	5 (1,3)	1	4 (2,1)	5 (2,7)	1
ОПП / AKI, n (%)	1 (0,3)	6 (1,5)	0,125	0	5 (2,7)	0,061
Раневая инфекция / Surgical site infection, n (%)	3 (0,8)	3 (0,8)	1	2 (1,1)	2 (1,1)	1
Длительность пребывания в реанимации, ч / Intensive care unit stay duration, h, (Me [Q1–Q3])	21 (18–28)	22 (19–35)	0,093	22 (19–44)	22 (18–38)	0,895
Длительность госпитализации, днях / Hospitalization duration, days, (Me [Q1–Q3])	12 (10–14)	12 (10–14)	0,651	12 (10–15)	12 (10–15)	0,967
Затраты на операцию, в рублях / Surgery costs, in rubles, Me [Q1–Q3])	366 848 (299868–427908)	396 319 (337159–469474)	< 0,001	356 654 (289731–425168)	388 919 (335625–469 603)	< 0,001
Эхокардиографические показатели в раннем послеоперационном периоде / Early postoperative echocardiographic parameters						
ФВ ЛЖ / LVEF, % Me (Q1–Q3)	56 (52–60)	56 (52–60)	0,981	56 (53–60)	55 (51–60)	0,271
Пиковый градиент на аортальном протезе, мм рт. ст. / Peak gradient across aortic prosthesis, mmHg, Me (Q1–Q3)	22 (18–29)	26 (20–33)	< 0,001	23 (19–30)	28 (21–35)	0,001
Средний градиент на аортальном протезе, мм рт. ст. / Mean gradient across aortic prosthesis, Me (Q1–Q3)	12 (9–16)	14 (10–18)	0,004	13 (10–17)	14 (10–19)	0,136

Примечание: *ИМ – инфаркт миокарда; ОПП – острое почечное повреждение; ПОФП – послеоперационная фибрилляция предсердий; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭКС – электрокардиостимулятор.*
Note: *AKI – acute kidney injury; LVEF – left ventricular ejection fraction; MI – myocardial infarction; POAF – postoperative atrial fibrillation; PM – pacemaker.*

плантации механического протеза (23 (19–30) мм рт. ст. против 28 (21–35) мм рт. ст., p = 0,001), тогда как средний транспротезный градиент был сопоставимым (13 (10–17) мм рт. ст. против 14 (10–19) мм рт. ст., p = 0,136). Эти результаты детально представлены в табл. 3.

Отдаленные результаты

Показатели 1-, 3-, 5- и 10-летней выживаемости в группе механических протезов составили 94,9%, 93%, 89,7% и 86,4% соответственно. В группе биологических протезов аналогичные показатели были ниже: 93%, 88,7%, 84,2% и 66,4% (p = 0,001) (рис. 2). Таким образом, механические протезы продемонстрировали значительное преимущество в долгосрочной выживаемости в данной возрастной категории. Показатели свободы от реопераций через 1, 3, 5 и 10 лет в группе механических протезов составили 97,7%, 97,7%, 97,7% и 97,7%, тогда как в группе биопротезов – 98,3%, 96,9%, 95,4% и 76,4% (p < 0,001) (рис. 3). Показатели свободы от инсульта через 1, 3, 5 и 10 лет в группе механических протезов составили 97,3%, 94,6%, 94,6% и 87,8%, а в группе биопротезов – 97,9%, 94,2%, 93,3% и 90,6% (p = 0,486) (рис. 4). Таким образом, значимых различий в ча-

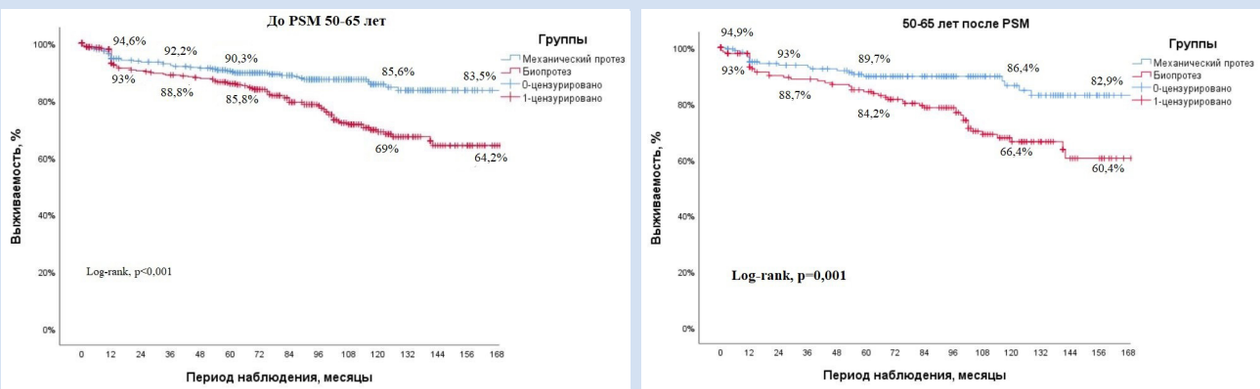


Рисунок 2. Кривая Каплана–Майера общей выживаемости
Figure 2. Kaplan–Meier curve of overall survival

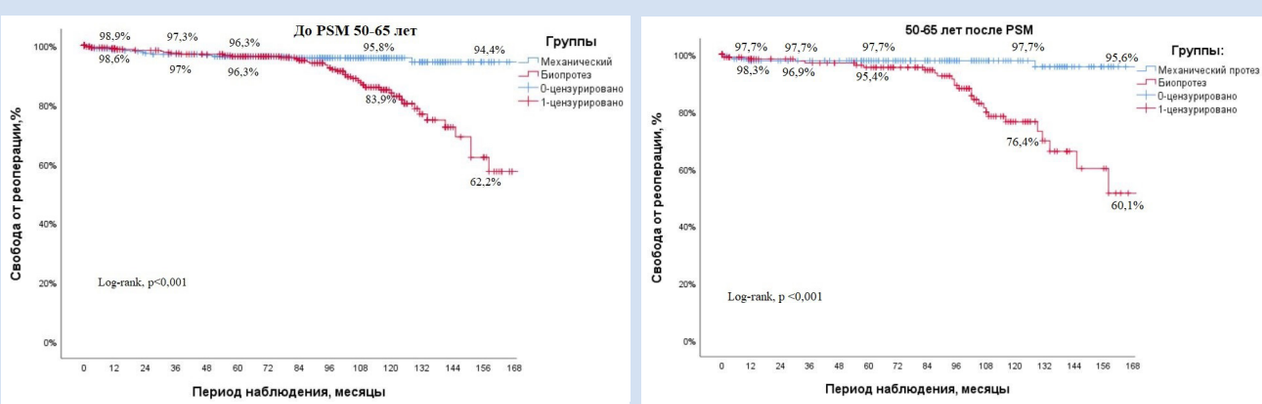


Рисунок 3. Кривая Каплана–Майера свобода от реоперации
Figure 3. Kaplan–Meier curve of freedom from reoperation

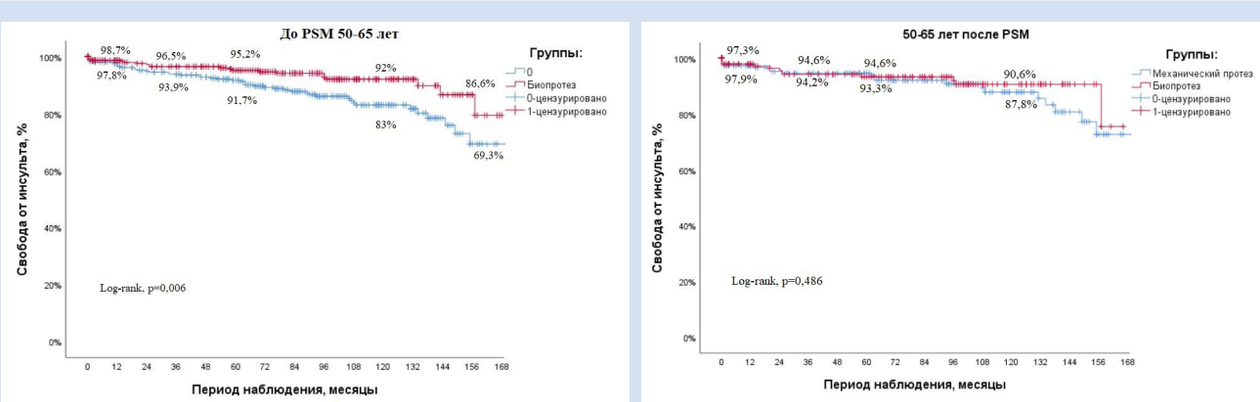


Рисунок 4. Кривая Каплана–Майера свобода от инсульта
Figure 4. Kaplan–Meier curve of freedom from stroke

стоте развития инсультов между группами выявлено не было.

Показатели свободы от протезного ИЭ через 1, 3, 5 и 10 лет в группе механических протезов составили 100%, 100%, 100% и 100% соответственно. В группе биопротезов аналогичные показатели были ниже: 99,4%, 97,3%, 97,3% и 94,5% (p = 0,003) (рис. 5). Таким образом, механические протезы продемонстрировали значительное преимущество в снижении риска развития протезного ИЭ в возрастной группе 50–65 лет.

Обсуждение

В данном ретроспективном анализе у пациентов в возрасте от 50 до 65 лет, перенесших ПАК, не было обнаружено статистически значимых различий в госпитальной летальности, послеоперационных осложнениях между пациентами, кому имплантированы биологические или механические аортальные протезы. Однако у пациентов, кому имплантирован биологический клапан, была отмечена более высокая частота реопераций на АК, протезного ИЭ и хуже отдаленная выживаемость.

Выбор между биологическим и механическим протезом клапана у пациентов моложе 65 лет представляет собой одну из уникальных ситуаций в кардиохирургии, где пациенты должны быть активно вовлечены в процесс взвешивания рисков и преимуществ своих вариантов с учетом их ценностей и предпочтений. Хотя существуют четкие обстоятельства, при которых предпочтение отдается биологическому протезу, например, у пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии или при невозможности ее контроля, большинство пациентов моложе 65 лет будут вынуждены сопоставлять риск структурного износа протеза и необходимости повторной операции с пожизненной антикоагулянтной терапией и связанными с ней осложнениями [11, 12].

В 2014 г. Chiang и коллеги изучили всех пациентов в штате Нью-Йорк в возрасте от 50 до 69 лет, перенесших ПАК [13]. Авторы не обнаружили статистически значимых различий в долгосрочной выживаемости между группами. В частности, через 15 лет актуарная выживаемость пациентов с биологическими клапанами составила 60,6% по сравнению с 62,1% у пациентов с механическими клапанами, с коэффициентом риска 0,97. Также авторы сообщили о более высокой кумулятивной частоте повторных операций в группе биопротезом через 15 лет: 12,1% для биологических клапанов и 6,9% для механических. Alexander Iribarne с соавторами проанализировали пациентов в возрасте от 50 до 65 лет, перенесших ПАК [10]. В их исследовании 15-летняя актуарная выживаемость между группами также находилась в пределах 57–60% с коэффициентом риска 0,87 (p = 0,29). В нашем исследовании 14-летняя выживаемость была выше в группе с механическими протезами и составила 82,9%, тогда как в группе с биопротезами – 60,4% (p = 0,001). Авторы сообщили о более высокой кумулятивной частоте повторных операций в группе биопротезом через 15 лет: 19,1% в группе с биопротезами и 2,6% в группе с механическими протезами (p < 0,001) [10]. Эти данные были подтверждены и в нашем исследовании: 95,6% свобода от повторных вмешательств на АК через 14 лет в группе с механическими протезами и 60,1% в группе с биопротезами (p < 0,001). Различия в частоте повторных операций между исследованиями, вероятно, имеют многофакторную природу и могут быть связаны с такими факторами, как различия в типах биопротезов. Goldstone и коллеги изучили результаты ПАК и протезирования митрального клапана биологическими и механическими протезами в Калифорнии [9]. Хотя авторы действительно сообщили о преимуществе в выживаемости у пациентов в возрасте от 45 до 54 лет, получивших механический протез, не было обнаружено различий в долгосрочной выживаемости у пациентов в возрасте от 55 до 64 лет. Преимущество в смертности, связанное с механическим

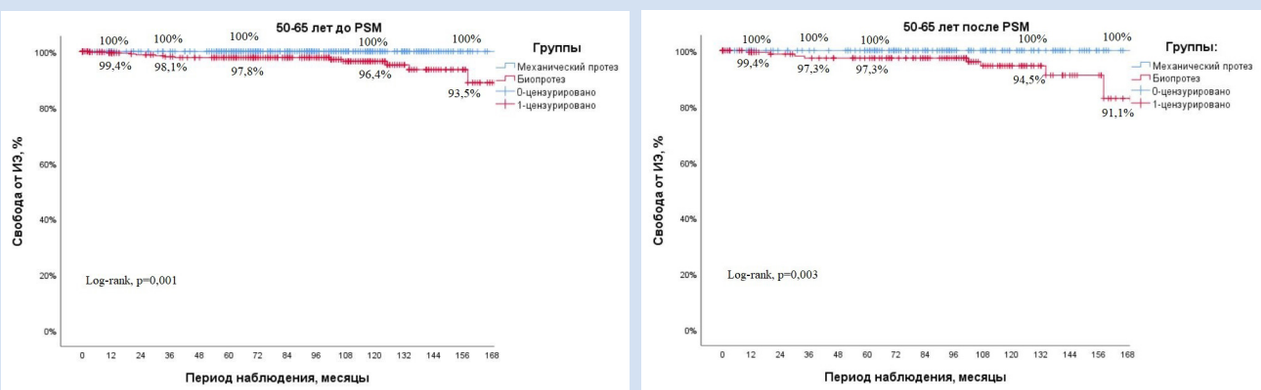


Рисунок 5. Кривая Каплана–Майера свобода от ИЭ
Примечание: *ИЭ – инфекционный эндокардит.*
Figure 5. Kaplan–Meier curve of freedom from IE
Note: *IE – infectious endocarditis.*

протезом в аортальной позиции, заканчивалось в возрасте 53 лет. Однако в нашем исследовании мы получили преимущество в долгосрочной выживаемости в группе с механическими протезами. Данные Chiang из Нью-Йорка и Goldstone с соавторами из Калифорнии показали отсутствие значительных различий в риске инсульта между типами протезов, но ожидаемо более высокий риск кровотечений при использовании механических клапанов. Такие же результаты по инсультам были получены нами: не было статистически значимой разницы между группами.

Ruixin Lu с соавторами проанализировали 6 907 пациентов, сравнивая механические протезы и биологические протезы Perimount в возрастной категории 50–69 лет, и пришли к выводу, что выживаемость и частота кровотечений были выше у пациентов с механическими протезами по сравнению с биопротезами Perimount, а риск реопераций был ниже. При этом частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и инсульта была одинаковой [6].

Мета-анализ, проведенный Dilip K. Vankayalapati с соавторами, включил 13 исследований и 15 320 пациентов и продемонстрировал преимущество механических протезов в выживаемости через 5 и 10 лет [8]. Эти данные были подтверждены другим крупным мета-анализом, включавшим 22 исследования и 32 298 пациентов, где механические протезы ассоциировались с лучшей долгосрочной выживаемостью, меньшим количеством повторных операций и осложнений, связанных с клапаном, но более высокой частотой кровотечений в возрастной категории 50–70 лет [14].

Доказательства, поддерживающие показания для выбора клапана при ИЭ, в настоящее время ограничены. Duc Trung Nguyen и коллеги [15] отмечают, что увеличение возраста повышает риск 5-летней смертности при ИЭ (ОР = 1,03; ДИ: 1,00–1,05; p = 0,037), что наиболее выражено у пациентов моложе 65 лет, получивших биопротезы. У этих пациентов наблюдалось значительное увеличение 5-летней смертности по сравнению с пациентами, получившими механический клапан (ОР = 4,14; 95% ДИ: 1,27–13,45; p = 0,018).

Campbell D. Flynn в своем мета-анализе сравнили механические и биологические протезы у пациентов с ИЭ [16]. Не было обнаружено статистически значимых различий в общей выживаемости между группами (ОР = 0,94; 95% ДИ: 0,73–1,21; p = 0,62). Также не было статистически значимых различий в частоте повторных операций (ОР = 0,82; 95% ДИ: 0,34–1,98; p = 0,66) и частоте реинфекции протеза (ОР = 0,95; 95% ДИ: 0,48–1,89; p = 0,89). Однако в нашем исследовании свобода от протезного ИЭ была выше у пациентов с механическими протезами по сравнению с биологическими.

Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с данными литературы и подтверждают, что механические протезы могут быть предпочтительным выбором у пациентов моложе 65 лет, особенно при отсутствии противопоказаний к антикоагулянтной терапии. Однако окончательное решение должно приниматься с учетом индивидуальных особенностей пациента, включая возраст, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента.

Заключение

Проведенное ретроспективное исследование продемонстрировало, что механические протезы АК обладают значительными преимуществами в долгосрочной перспективе по сравнению с биологическими протезами у пациентов в возрасте 50–65 лет. Механические протезы ассоциированы с более высокой выживаемостью, меньшим риском реопераций и развитием протезного ИЭ. При этом оба типа протезов показали сопоставимые результаты в отношении послеоперационных осложнений, госпитальной летальности и свободы от инсульта. Таким образом, механические протезы могут быть предпочтительным выбором для пациентов данной возрастной категории при отсутствии противопоказаний к антикоагулянтной терапии.

Конфликт интересов

С.Т. Энгиноев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Зеньков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.М. Магомедов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.К. Рашидова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А. М-С. Умаханова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Р. Сатаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.И. Чернов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Колесников заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Энгиноев Сослан Тайсумович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Астрахань), Астрахань, Российская Федерация; доцент кафедры сердечно-

Author Information Form

Enginoev Soslan T., PhD, Cardiovascular Surgeon, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Astrakhan), Astrakhan, Russian Federation; Associate Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational

сосудистой хирургии факультета последипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8376-3104

Зеньков Александр Александрович, доктор медицинских наук заведующий кардиохирургическим отделением № 1, врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Астрахань), Астрахань, Российская Федерация; заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии факультета последипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7119-2340

Магомедов Гасан Магомедзагирович, врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Астрахань), Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1278-9278

Рашидова Тамара Кулумбековна, врач УЗИ федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Астрахань), Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6857-0830

Умахановна Аминат Мухмад-Салиховна, клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета последипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0003-1797-3298;

Сатаева Аминат Руслановна, студентка 5 курса федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-2964-027X

Чернов Игорь Ионович, доктор медицинских наук заместитель главного врача по хирургической помощи, врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Астрахань), Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9924-5125

Колесников Владимир Николаевич, кандидат медицинских наук главный врач, врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Астрахань), Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0003-0637-1427

Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8376-3104

Ziankou Alexander A., PhD, MD, Head of Cardiac Surgery Department No. 1, Cardiovascular Surgeon, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Astrakhan), Astrakhan, Russian Federation; Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7119-2340

Magomedov Gasan M., Cardiovascular Surgeon, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Astrakhan), Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1278-9278

Rashidova Tamara K., Ultrasound Specialist, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Astrakhan), Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6857-0830

Umahanovna Aminat M., Clinical Resident, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-1797-3298

Sataeva Aminat R., 5th-Year Medical Student, Astrakhan State Medical University, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-2964-027X

Chernov Igor I., PhD, MD, Deputy Chief Physician for Surgical Care, Cardiovascular Surgeon, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Astrakhan), Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9924-5125

Kolesnikov Vladimir N., PhD, Chief Physician, Cardiovascular Surgeon, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Astrakhan), Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-0637-1427

ORIGINAL STUDIES

Вклад авторов в статью

ЭСТ – 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

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

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

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

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

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

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

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

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

UAM-S – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bevan GH, Zidar DA, Josephson RA, Al-Kindi SG. Mortality Due to Aortic Stenosis in the United States, 2008-2017. JAMA 2019;321:2236–8. https://doi.org/10.1001/jama.2019.6292.

2. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2022;43:561–632. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395.

3. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2021. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000923.

4. Бокерия Л.А. (ред.). Сердечно-сосудистая хирургия – 2023. Москва : НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, 2023. 368 с./ Bockeria L.A. (ed.). Cardiovascular Surgery – 2023. Moscow: NMITsSSKh im. A.N. Bakuleva Minzdrava Rossii, 2023: 368 p. (in Russian)

5. Head SJ, Çelik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. Eur Heart J 2017;38:2183–91. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx141.

6. Lu R, Dismorr M, Glaser N, Sartipy U. Aortic Valve Replacement With Mechanical Valves vs Perimount Bioprostheses in 50- to 69-Year-Old Patients. JACC Adv 2023;2. https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100359.

7. Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, Iorio F, Pepino P, Spampinato N, et al. Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. J Am Coll Cardiol 2009;54:1862–8. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.032.

8. Vankayalapati DK, Segun-Omosehin O, El Ghazal N, Suresh Daniel R, El Haddad J, Mansour R, et al. Long-Term Outcomes of Mechanical Versus Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus 2024;16:1–24. https://doi.org/10.7759/cureus.52550.

9. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. N Engl J Med 2017;377:1847–57. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613792.

10. Iribarne A, Leavitt BJ, Robich MP, Sardella GL, Gelb DJ, Baribeau YR, et al. Tissue versus mechanical aortic valve replacement in younger patients: A multicenter analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 2019;158:1529-1538.e2. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.02.076.

11. Tillquist MN, Maddox TM. Cardiac crossroads: deciding between mechanical or bioprosthetic heart valve replacement. Patient Prefer Adherence 2011;5:91–9. https://doi.org/10.2147/PPA.S16420.

12. Korteland NM, Bras FJ, van Hout FMA, Kluin J, Klautz RJM, Bogers AJJC, et al. Prosthetic aortic valve selection: current patient experience, preferences and knowledge. Open Hear 2015;2:e000237. https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000237.

13. Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. JAMA 2014;312:1323–9. https://doi.org/10.1001/jama.2014.12679.

14. Jiang Y, Wang S, Bian J, Chen S, Shao Y. Mechanical versus Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Middle-Aged Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cardiovasc Dev Dis 2023;10. https://doi.org/10.3390/jcdd10020090.

15. Nguyen DT, Delahaye F, Obadia J-F, Duval X, Selton-Suty C, Carteaux J-P, et al. Aortic valve replacement for active infective endocarditis: 5-year survival comparison of bioprostheses, homografts and mechanical prostheses. Eur J Cardio-Thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg 2010;37:1025–32. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.11.035.

16. Flynn CD, Curran NP, Chan S, Zegri-Reiriz I, Tauron M, Tian DH, et al. Systematic review and meta-analysis of surgical outcomes comparing mechanical valve replacement and bioprosthetic valve replacement in infective endocarditis. Ann Cardiothorac Surg 2019;8:587–99. https://doi.org/10.21037/acs.2019.10.03.

REFERENCES

1. Bevan GH, Zidar DA, Josephson RA, Al-Kindi SG. Mortality Due to Aortic Stenosis in the United States, 2008-2017. JAMA 2019;321:2236–8. https://doi.org/10.1001/jama.2019.6292.

2. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2022;43:561–632. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395.

3. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2021. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000923.

4. Бокерия Л.А. (ред.). Сердечно-сосудистая хирургия – 2023. Москва : НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, 2023. 368 с./ Bockeria L.A. (ed.). Cardiovascular Surgery – 2023. Moscow: NMITsSSKh im. A.N. Bakuleva Minzdrava Rossii, 2023: 368 p. (in Russian)

5. Head SJ, Çelik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. Eur Heart J 2017;38:2183–91. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx141.

6. Lu R, Dismorr M, Glaser N, Sartipy U. Aortic Valve Replacement With Mechanical Valves vs Perimount Bioprostheses in 50- to 69-Year-Old Patients. JACC Adv 2023;2. https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100359.

7. Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, Iorio F, Pepino P, Spampinato N, et al. Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. J Am Coll Cardiol 2009;54:1862–8. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.032.

8. Vankayalapati DK, Segun-Omosehin O, El Ghazal N, Suresh Daniel R, El Haddad J, Mansour R, et al. Long-Term Outcomes of Mechanical Versus Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus 2024;16:1–24. https://doi.org/10.7759/cureus.52550.

9. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. N Engl J Med 2017;377:1847–57. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613792.

10. Iribarne A, Leavitt BJ, Robich MP, Sardella GL, Gelb DJ, Baribeau YR, et al. Tissue versus mechanical aortic valve replacement in younger patients: A multicenter analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 2019;158:1529-1538.e2. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.02.076.

11. Tillquist MN, Maddox TM. Cardiac crossroads: deciding between mechanical or bioprosthetic heart valve replacement. Patient Prefer Adherence 2011;5:91–9. https://doi.org/10.2147/PPA.S16420.

12. Korteland NM, Bras FJ, van Hout FMA, Kluin J, Klautz RJM, Bogers AJJC, et al. Prosthetic aortic valve selection: current patient experience, preferences and knowledge. Open Hear 2015;2:e000237. https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000237.

13. Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. JAMA 2014;312:1323–9. https://doi.org/10.1001/jama.2014.12679.

14. Jiang Y, Wang S, Bian J, Chen S, Shao Y. Mechanical versus Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Middle-Aged Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cardiovasc Dev Dis 2023;10. https://doi.org/10.3390/jcdd10020090.

15. Nguyen DT, Delahaye F, Obadia J-F, Duval X, Selton-Suty C, Carteaux J-P, et al. Aortic valve replacement for active infective endocarditis: 5-year survival comparison of bioprostheses, homografts and mechanical prostheses. Eur J Cardio-Thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg 2010;37:1025–32. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.11.035.

16. Flynn CD, Curran NP, Chan S, Zegri-Reiriz I, Tauron M, Tian DH, et al. Systematic review and meta-analysis of surgical outcomes comparing mechanical valve replacement and bioprosthetic valve replacement in infective endocarditis. Ann Cardiothorac Surg 2019;8:587–99. https://doi.org/10.21037/acs.2019.10.03.

Для цитирования: *Энгиноев С.Т., Зеньков А.А., Магомедов Г.М., Рашидова Т.К., Умаханова А.М-С., Сатаева А.Р., Чернов И.И., Колесников В.Н. Сравнение механических и биологических протезов у пациентов с патологией аортального клапана в возрасте 50–65 лет: ретроспективный анализ одного центра. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 51-63. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-51-63*

To cite: *Enginoev S.T., Ziankou A.A., Magomedov G.M., Rashidova T.K., Umahanova A.M-S., Sataeva A.R., Chernov I.I., Kolesnikov V.N. Immediate and long-term results of minimally invasive access in aortic valve surgery: single center retrospective study. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 51-63. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-51-63*

УДК 614.2
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-64-71

АНАЛИЗ ДООПЕРАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

И.А. Ульянов, Н.И. Остроушко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая,10, Воронеж, Российская Федерация, 394036

Основные положения

• Были определены дооперационные факторы риска, которые влияют на летальный исход аортокоронарного шунтирования, проведенного на базе Воронежского кардиохирургического центра.

• Влияние на летальный исход оперативного вмешательства на уровне значимости < 0,001 оказали IV функциональный класс стенокардии напряжения, значение по шкале EuroSCORE II, фракция выброса, факт нестабильной стенокардии в предшествующий месяц и легочная гипертензия.

• На уровне статистической значимости < 0,05 оказали влияние мультифокальный атеросклероз, факт и давность инфаркта миокарда, функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

Цель	Анализ влияния дооперационных факторов риска на летальный исход аортокоронарного шунтирования.
Материалы и методы	Материалами для исследования стали данные медицинской документации, полученные от 1 584 пациентов, которым было проведено аортокоронарное шунтирования в 2021–2024 гг. Анализ проводился на основе 24 дооперационных признаков и факта наступления летального исхода в ранний послеоперационный период. При статистической обработке материала использовался корреляционный анализ Спирмена, нормальность распределения значений признаков оценивалась с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и $ХИ^2$.
Результаты	Влияние на летальный исход оперативного вмешательства на уровне значимости < 0,001 оказали IV функциональный класс стенокардии напряжения, значение по шкале EuroSCORE II, фракция выброса, факт нестабильной стенокардии в предшествующий месяц и легочная гипертензия. На уровне статистической значимости < 0,05 оказали влияние на летальный исход мультифокальный атеросклероз, факт и давность инфаркта миокарда, функциональный класс хронической сердечной недостаточности.
Заключение	Исследовательская работа предоставляет сведения о факторах риска пациента, оказывающих наибольшее и наименьшее влияние на развитие летального исхода в ходе оперативного вмешательства и в ранний послеоперационный период. Так как корреляционный анализ не выявил превалирующих взаимосвязей отдельных признаков, то для дальнейшего прогнозирования летального исхода нужно проводить регрессионный анализ.

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца • Аортокоронарное шунтирование • Факторы риска • Летальный исход

Поступила в редакцию: *07.12.2025;* ***поступила после доработки:*** *30.12.2025;* ***принята к печати:*** *24.01.2026*

Для корреспонденции: *Игнатий Андреевич Ульянов, ilyanov.ignat@yandex.ru; адрес: ул. 9 января, д. 148, кв. 124, г. Воронеж, Российская Федерация, 394019*

Corresponding author: *Ignaty A. Ulyanov, ilyanov.ignat@yandex.ru; address: 148 January 9 Street, Apt. 124, Voronezh, Russian Federation, 394019*

ANALYSIS OF PREOPERATIVE RISK FACTORS FOR FATAL OUTCOME OF CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

I.A. Ulyanov, N.I. Ostroushko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Studencheskaya St., 10, Voronezh, Russian Federation, 394036

Highlights

• Preoperative risk factors that affect the fatal outcome of coronary artery bypass grafting performed at the Voronezh Cardiac Surgery Center were identified.

• The IV functional class of angina pectoris, the EuroSCORE II value, the ejection fraction, the fact of unstable angina pectoris in the previous month, and pulmonary hypertension had an impact on the lethal outcome of surgery at a significance level < 0.001.

• The level of statistical significance < 0.05 was influenced by multifocal atherosclerosis, the fact and duration of myocardial infarction, and the functional class of chronic heart failure.

Aim	Analysis of the influence of preoperative risk factors on the fatal outcome of coronary artery bypass grafting.
Methods	The materials for the study were medical documentation data obtained from 1,584 patients who underwent coronary artery bypass grafting in 2021–2024. The analysis was carried out on the basis of 24 preoperative signs and the fact of death in the early postoperative period. Spearman's correlation analysis was used in the statistical processing of the material, and the normality of the distribution of feature values was assessed using the Kolmogorov–Smirnov and CHI2 tests.
Results	The IV functional class of angina pectoris, the EuroSCORE II value, the ejection fraction, the fact of unstable angina pectoris in the previous month, and pulmonary hypertension had an impact on the lethal outcome of surgery at a significance level < 0.001. At the level of statistical significance < 0.05, multifocal atherosclerosis, the fact and duration of myocardial infarction, and the functional class of chronic heart failure had an impact on death.
Conclusion	The research work provides information about the patient's risk factors that have the greatest and least impact on the development of death during surgery and in the early postoperative period. Since the correlation analysis did not reveal the prevailing interrelationships of individual signs, a regression analysis should be performed to further predict the fatal outcome.
Keywords	Coronary artery disease • Aortocoronary bypass surgery • Risk factors • And death

Received: *07.12.2025;* ***received in revised form:*** *30.12.2025;* ***accepted:*** *24.01.2026*

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ФВ – фракция выброса

Введение

Ведущей причиной смерти на территории Российской Федерации на протяжении последних десятилетий являются болезни системы кровообращения. Среди них особую роль играет ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. В структуре смертности от болезней системы кровообращения в России ее доля на 2022 г. составила 42,3% [2]. На сегодняшний момент существует множество методов лечения различных форм ИБС. Применяются консервативные, хирургические и рентгенэндоваскулярные способы лечения. Общая тенденция лечения как острых, так и хронических форм ИБС складывается в пользу увеличения объемов инвазивных вмешательств. Это отмечают большинство кардиохирургических центров.

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является современным и эффективным способом лечения ИБС, позволяющим обеспечить полноценную реваскуляризацию миокарда. На успех оперативного вмешательства оказывает влияние большое количество различных факторов риска [3]. Их учет и

анализ имеет важно значение для прогнозирования летального исхода оперативного вмешательства и определения стратегии реваскуляризации миокарда в целом [4].

Целью работы является анализ влияния различных факторов риска на летальных исход АКШ.

Материалы и методы

Материалами для исследования стали данные медицинской документации, полученные от 1 584 пациентов, которым было проведено АКШ в 2021–2024 гг. на базе кардиохирургического отделения № 2 БУЗ ВО Воронежской областной клинической больницы № 1. В анализ вошли пациенты, имевшие многососудистое поражение коронарных артерий. В исследование включались оперативные вмешательства, без учета сочетанных или комбинированных операций (без коррекции аневризм, клапанных, врожденных патологий сердца и операций на других органах).

В сформированной нами выборке пациентов шунтирование чаще всего проводилось 2–3 кондуитами, представленными левой внутренней грудной артерией, участком большой подкожной вены и лучевой артерией. (табл. 1).

Для каждого пациента проводился учет 24 параметров: пол, возраст, факт инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, давность ИМ, факт повторного ИМ, факт стентирования в анамнезе, давность стентирования, факт повторного стентирования, факт инсульта в анамнезе, нестабильная стенокардия в течение 1 месяца перед операцией, функциональный класс стенокардии напряжения ИБС, показатель шкалы EuroSCORE II, фракция выброса (ФВ) левого желудочка, а также наличие в анамнезе следующих заболеваний: сахарный диабет первого типа, сахарный диабет второго типа, стадия хронической болезни почек, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, мультифокальный атеросклероз, легочная гипертензия, онкологические заболевания, нарушения ритма, функциональный класс хронической сердечной недостаточности, степень ожирения. Полученные данные были закодированы. Кодирование качественных дихотомических признаков происходило с помощью 0 при отсутствии признака и 1 при наличии признака. Мужской пол кодировался как 1, а женский как 2. Значение возраста, ФВ и показатель по шкале EuroSCORE II переносились напрямую без кодировки. При кодировке таких признаков, как стадия хронической болезни почек, степень ожирения и функциональный класс хронической сердечной недостаточности, вносилась цифра, соответствующая стадии и классу заболевания. Кодирование давности ИМ и стентирования осуществлялось следующим образом: если от события до АКШ прошло до 90 дней присваивалась 4, если до 1 года – 3, если до 3 лет – 2, если более 3 лет – 1, если не было, то 0. Факт летального исхода кодировался 1, а выживания пациента 0.

Таблица 1. Количество имплантируемых кондуитов
Table 1. Number of implantable conduits

Количество шунтов / Number of shunts	Количество пациентов / Number of patients
1	81
2	368
3	1081
4	54

Летальный исход фиксировался в течение 30 дней после оперативного вмешательства. Всего в выборку попали 32 факта летального исхода.

Статистическая обработка материала происходила в программе IBM SPSS Statistics 23. Оценивалась нормальность распределения признаков с помощью тестов Колмогорова – Смирнова и $ХИ^2$, применялся корреляционный анализ по методу Спирмена.

Результаты

Влияние того или иного признака на летальный исход оценивали на основе корреляционного анализа. Для того, чтобы определить вид применяемого корреляционного анализа, проверили нормальность распределения каждого признака. Для непрерывных и порядковых признаков использовался тест Колмогорова-Смирнова в модификации Лиллиефорса, а для номинальных признаков критерий $ХИ^2$. По результатам оценки на нормальность распределения было выявлено отсутствие нормального распределения всех признаков. Это дало основание для проведения корреляционного анализа между исходными параметрами пациента и фактом летального исхода по методу Спирмена (табл. 2).

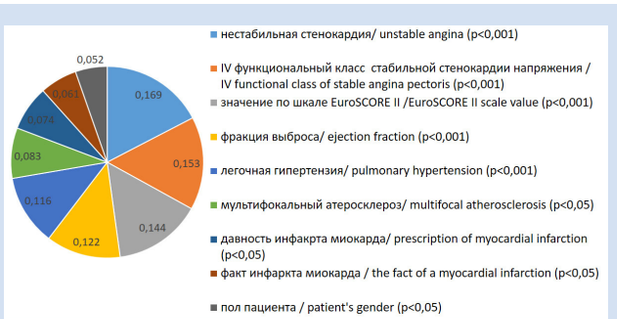
Корреляционный анализ не отражает полноценные причинно-следственные связи явлений, но на основании коэффициента корреляции и статистической значимости можно сделать вывод о взаимосвязи признаков.

Сначала определим наиболее статистики значимые признаки, которые коррелируют с летальным исходом. Такими явились значение по шкале EuroSCORE II, ФВ, факт нестабильной стенокардии в предшествующий месяц, легочная гипертензия и IV функциональный класс стенокардии напряжения. Данные признаки показали статистическую значимость на уровне < 0,001, а коэффициент корреляции был больше ± 0,1 (*рисунок*).

Самый высокий коэффициент корреляции (0,169) показал факт развития нестабильной стенокардии перед оперативным вмешательством. Такое высокое влияние данного фактора вполне понятно, так как именно ухудшение клинической картины течения стабильной стенокардии является одним

из признаков развития коронарной патологии или увеличения степени стеноза коронарных артерий. Если такие процессы происходят быстро и затрагивают большую площадь миокарда, то это может привести к ИМ, а если они длятся постепенно и на небольшом участке это выражается в нестабильной стенокардии. В любом случае, чем хуже исходное состояние коронарных артерий, тем опаснее становится оперативное вмешательство и тяжелее процесс восстановления [5].

Следующим по значимости фактором, взаимосвязанным с летальным исходом, является тяжесть клинических проявлений стенокардии напряжения ИБС (0,153). Данная тенденция также объяснима тем, что тяжесть поражения коронарных сосудов часто пропорционально влияет на клиническую картину заболевания. А высокая степень стенози-



Значимые корреляционные связи факторов риска с летальным исходом
Примечание: *ИМ – инфаркт миокарда; ЛГ – легочная гипертензия; МФА – мультифокальный атеросклероз; ФВ – фракция выброса; ФК – функциональный класс.*
Significant correlations of risk factors with death
Note: *EF – ejection fraction; FC – functional class; MFA – multifocal atherosclerosis; MI – myocardial infarction; PH – pulmonary hypertension.*

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа факторов риска и фактом летального исхода АКШ
Table 2. The results of the correlation analysis of risk factors and the fatal outcome of coronary artery bypass grafting

Показатели / Parameters	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	Статистическая значимость / Statistical significance
Пол / Gender	0,052*	0,04
Возраст / Age	0,042	0,095
EuroSCORE II	0,144**	< 0,001
Факт ИМ / The fact of a MI	0,061*	0,016
Давность ИМ / Prescription of MI	0,074*	0,003
Повторный ИМ / Repeat MI	0,004	0,863
Факт стентирования / The fact of stenting	–0,04	0,112
Давность стентирования / Prescription of stenting	–0,046	0,068
Повторное стентирование / Repeated stenting	–0,027	0,274
ФВ / EF	–0,122**	< 0,001
Нестабильная стенокардия / Unstable angina	0,169**	< 0,001
СД1 / DM 1	–0,019	0,461
СД2 / DM 2	–0,009	0,711
ХБП / CKD	0,018	0,476
ХОБЛ / COPD	0,007	0,782
БА / BA	0,004	0,885
Инсульт / Stroke	0,024	0,334
МФА / MFA	0,083*	0,001
ЛГ / PH	0,116**	< 0,001
Злокачественные новообразования / Malignant Neoplasms	0,021	0,406
ХСН ФК / CHF	0,051*	0,041
ИБС стенокардия напряжения ФК IV / CHD angina pectoris FC IV	0,153**	< 0,001
ФП / AF	–0,005	0,843
Ожирение / Fatness	–0,002	0,925

Примечание: *** – корреляция значима на уровне < 0,001 (двухсторонняя), * – корреляция значима на уровне < 0,05 (двухсторонняя). БА – бронхиальная астма; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ЛГ – легочная гипертензия; МФА – мультифокальный атеросклероз; СД – сахарный диабет; ФВ – фракция выброса; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хронической болезни почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*
Note: *** – correlation is significant at the level of < 0.001 (two–way), * – correlation is significant at the level of < 0.05 (two-way). AF – atrial fibrillation; BA – bronchial asthma; CHD – coronary heart disease; CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; EF – ejection fraction; FC – functional class; MFA – multifocal atherosclerosis; MI – myocardial infarction; PH – pulmonary hypertension.*

рования сосудов не только снижает эффективность оперативного вмешательства, но и повышает вероятность развития интраоперационных ИМ, что является наиболее частой причиной летального исхода [6].

Наличие корреляции между значением по шкале EuroSCORE II и летальным исходом АКШ (0,144) было самым предсказуемым еще на этапе планирования исследовательской работы. Представленная шкала была разработана для определения вероятности летального исхода, однако интересным результатом стало то, что корреляционный коэффициент данного показателя не стал самым высоким относительно других и не показал большого абсолютного значения. Сложившаяся ситуация наглядно демонстрирует ограничения и недостаточную точность шкалы EuroSCORE II [7].

Такой показатель, как ФВ левого желудочка отличал отрицательный коэффициент корреляции (–0,122). Это обусловлено тем, что наиболее низкие показатели значения ФВ характеризуют низкую функциональную активность сердца, которая в свою очередь неблагоприятно сказывается на исход операции. ФВ принято считать серьезным критерием при отборе на оперативное вмешательство. Наиболее распространено мнение о том, что снижение ФВ менее 35% является относительным противопоказанием к чрескожному коронарному вмешательству, а значение меньше 30% является относительным противопоказанием к АКШ [8].

Взаимосвязь легочной гипертензии и летального исхода также была довольно высокой (0,116). В отличие от других критериев данному показателю уделяется меньше внимания при определении стратегии реваскуляризации, и такое весомое значение нужно рассматривать как важное напоминание [9].

Теперь перейдем к признакам, которые показали взаимосвязь с летальным исходом при уровне статистической значимости < 0,05: мультифокальный атеросклероз, давность ИМ, факт ИМ, функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

Признак мультифокальный атеросклероз показал наивысшее значение коэффициента корреляции (0,083) среди показателей с таким уровнем значимости. Это объясняется тем, что распространенный атеросклеротический процесс во многих органах и системах не только косвенно свидетельствует о тяжести поражения коронарного русла, но и может стать причиной полиорганной недостаточности [10].

Следующие два статистически значимых признака связаны с ИМ: давность ИМ (0,074) и факт ИМ (0,061). Оба признака характеризуют тяжесть поражения коронарного русла и миокарда. Это повышает вероятность развития периоперационного ИМ и летального исхода [11].

Последним фактором, показавшим статистически значимую корреляцию с летальным исходом, является пол пациента (0,052). Полученный показатель дает представление о том, что у пациентов женского пола, несмотря на их меньшее количество, чаще наступал летальных исход. Такая картина характерна для большинства кардиохирургических стационаров [12].

Обсуждение

В рамках проведенного исследования наивысшее значение корреляционного коэффициента показали факторы риска, характеризующие высокую степень ишемии миокарда. Эта связь объясняется тем, что основной причиной смерти пациента после АКШ является периоперационный острый ИМ, который осложняется острой сердечно-сосудистой недостаточностью. Так нестабильная стенокардия напряжения в ближайший месяц, недавний ИМ в анамнезе свидетельствуют о перенесенном ишемическом событии, которое за счет атеротромботических изменений сохраняет негативное влияние на коронарный кровоток [13]. Высокий функциональный класс стенокардии напряжения и мультифокальный атеросклероз свидетельствуют о значительных атеросклеротических изменениях, в том числе коронарных артерий, способных привести к периоперационному ИМ [14].

По нашим данным женский пол продемонстрировал статистическую корреляционную связь с фактом наступления летального исхода в ранний послеоперационный период. Такую закономерность подтверждают и другие авторы. Однако отмечают, что при длительном наблюдении гендерные различия перестают влиять на летальный исход [15–16].

В ходе исследования были выявлены факторы, которые не имели статистически значимых корреляционных связей с летальным исходом: возраст, факт повторного ИМ, факт стентирования, давность стентирования, факт повторного стентирования, сахарный диабет первого типа, сахарный диабет второго типа, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, инсульт в анамнезе, злокачественные новообразования, фибрилляция предсердий в анамнезе, ожирение. По данным литературы, практикующих врачей и дальнейшего анализа влияния данных факторов на осложнения после операции сделать вывод о том, что они не оказывают никакого влияния, было бы неправильно. Мы можем лишь констатировать, что связь данных признаков с летальным исходом была наименьшей. Причиной этому скорее всего являются традиции Воронежской кардиохирургической школы и особенности ведения пациента, которые позволяют снизить влияние данных факторов. В следующих работах нами будет оценена и представлена связь данных факторов с возник-

новением различных видов послеоперационных осложнений.

При построении дизайна исследования нами было принято решение анализировать факторы риска, которые можно выявить еще на амбулаторному этапе или на этапе отбора пациентов на АКШ консилиумом специалистов. Поэтому наибольшее внимание было уделено анамнестическим данным и общей характеристике пациента. Безусловно, существуют факторы риска, которые, возникнув на этапе предоперационной подготовки и самой операции, весомо влияют на неблагоприятный исход. К ним можно отнести выбор количества и вида кондуитов, особенности проведения анестезиологического пособия и искусственного кровообращения. Большинство оперативных вмешательств было сделано с применением искусственного кровообращения. В дальнейшем нами будут определены факторы риска, связанные с различными аспектами непосредственного оперативного вмешательства, и представлен их анализ.

Стоит обратить внимание на абсолютную величину получившихся коэффициентов корреляции. Даже среди признаков, имеющих статистическую значимость, этот показатель демонстрирует очень слабую корреляционную связь. Она была бы именно таковой, если бы речь шла о точных науках, но для медицинских исследований, основанных на довольно большой выборке, даже такая связь является показательной. Так как корреляционный анализ не выявил превалирующих взаимосвязей отдельных признаков, то для дальнейшего прогнозирования решено было перейти к построению комплексной регрессионной модели, которая будет представлена в следующих публикациях.

Заключение

Исследовательская работа предоставляет сведения о факторах риска со стороны пациента, оказывающих наибольшее и наименьшее влияния на развитие летального исхода в ходе оперативного вмешательства. Полученные результаты могут быть использованы для помощи в принятии врачебных решений при определении стратегии реваскуляризации миокарда. Так как корреляционный анализ не выявил превалирующих взаимосвязей отдельных признаков, то для дальнейшего прогнозирования летального исхода нужно проводить регрессионный анализ.

Конфликт интересов

И.А. Ульянов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н. И. Остроушко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Ульянов Игнатий Андреевич, ординатор по специальности сердечно-сосудистая хирургия кафедры специализированных хирургических дисциплин, аспирант кафедры управление в здравоохранении федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1414-5406

Остроушко Надежда Игоревна, кандидат медицинских наук доцент кафедры управление в здравоохранении федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация; начальник отдела оказания медицинской помощи взрослому населению министерства здравоохранения Воронежской области, Воронеж, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2667-4180

Author Information Form

Ulyanov Ignatiy A., Resident specializing in Cardiovascular Surgery of the Department of Specialized Surgical Disciplines, Postgraduate Student of the Department of Health Management, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1414-5406

Ostroushko Nadezhda I., PhD, Associate Professor of the Department of Health Management, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russian Federation; Head of the Department of Adult Medical Care at the Ministry of Health of the Voronezh Region, Voronezh, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2667-4180

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Харченко В. В., Иванов В. А., Ветров А. О. Ишемическая болезнь сердца: осложнения, эпидемиология, профилактика. Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2022; 3: 149-153

2. Соловьева Д. В., Григорьева Н. Ю., Ярыгин В. В. Особенности течения инфаркта миокарда в молодом возрасте. Медицинский альманах. 2023; 4(77): 110-115

3. Клестер Е. Б., Елыкомов В. А., Клестер К. В. Анализ частоты встречаемости и характера сопутствующих заболеваний как фактора риска развития осложнений и неблагоприятного исхода при аортокоронарном шунтировании у пациентов пожилого и старческого возраста. Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2022; 24(4): 10-15:doi 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-4-10-15

4. Bernhard B, Ge Y, Antiochos P, Heydari B, Islam S, Sanchez Santiuste N, Steel KE, Bingham S, Mikolich JR, Arai AE, Bandettini WP, Patel AR, Shanbhag SM, Farzaneh-Far A, Heitner JF, Shenoy C, Leung SW, Gonzalez JA, Raman SV, Ferrari VA, Shah DJ, Schulz-Menger J, Stuber M, Simonetti OP, Kwong RY. Association of Adverse Clinical Outcomes With Peri-Infarct Ischemia Detected by Stress Cardiac Magnetic Imaging. J Am Coll Cardiol. 2024;84(5):417-429: doi: 10.1016/j.jacc.2024.04.062.

5. Mahmoud SES, Shahin M, Yousif N, Denegri A, Abo Dahab LH, Lüscher TF. Cardiovascular Risk Profile, Presentation and Management Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndromes after Coronary Artery Bypass Grafting. Curr Probl Cardiol. 2022; 47(11):101078. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101078.

6. Hochman JS, Anthopolos R, Reynolds HR, Bangalore S, Xu Y, O'Brien SM, Mavromichalis S, Chang M, Contreras A, Rosenberg Y, Kirby R, Bhargava B, Senior R, Banfield A, Goodman SG, Lopes RD, Pracoń R, López-Sendón J, Maggioni AP, Newman JD, Berger JS, Sidhu MS, White HD, Troxel AB, Harrington RA, Boden WE, Stone GW, Mark DB, Spertus JA, Maron DJ; ISCHEMIA-EXTEND Research Group. Survival After Invasive or Conservative Management of Stable Coronary Disease. Circulation. 2023;147(1):8-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062714

7. Jung JC, Ju JW, Chang HW, Lee JH, Kim DJ, Lim C, Park KH, Kim JS. Predictive Performances of ACEF, ACEF II, Updated ACEF II, and EuroSCORE II Risk Scores in Patients Undergoing Isolated Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2024;38(12):2932-2938: doi: 10.1053/j.jvca.2024.08.011.

8. Барышникова Г. А., Чорбинская С. А., Степанова И. И. Дополнительные возможности оптимизации ведения больных с хронической сердечной недостаточностью. Поликлиника. 2024; 3: 15-18

9. Логинова И. Ю., Клинкова А. С., Каменская О. В. Влияние нарушений ритма на результаты сочетанных операций легочной эндартерэктомии и коронарного шунтирования у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Евразийский кардиологический журнал. 2024; 4(49): 68-73: doi: 10.38109/2225-1685-2024-4-68-73

10. Кобзева Н. Д., Терентьев В. П. Особенности влияния атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей на отдаленные исходы у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Медицинская наука и образование Урала. – 2022; 3(111): 142-145: doi: 10.36361/18148999_2022_23_3_142

11. Bernard C, Morgant MC, Jazayeri A, Perrin T, Malapert G, Jazayeri S, Bernard A, Bouchot O. Optimal Timing of Coronary Artery Bypass Grafting in Haemodynamically Stable Patients after Myocardial Infarction. Biomedicines. 2023;11(3):979: doi: 10.3390/biomedicines11030979.

12. Esmaeilzadeh S, Vinzant N, Ramakrishna H. Outcomes in Women Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: Analysis of New Data and Operative Trends. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2025;39(2):532-537: doi: 10.1053/j.jvca.2024.10.031.

13. Elbadawi A, Elzeneini M, Elgendy IY, Megaly M, Omer M, Jimenez E, Ghanta RK, Brilakis ES, Jneid H. Coronary artery bypass grafting after acute ST-elevation myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023;165(2):672-683.e10. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.03.081.

14. Lozada-Ramos H, Daza-Arana JE, Zárate González M, Medina Gallo LF, Lanas F. Risk factors for in-hospital mortality after coronary artery bypass grafting in Colombia. J Cardiovasc Surg (Torino). 2022;63(1):78-84. doi: 10.23736/S0021-9509.21.11829-4.

15. Hirnle G, Stankiewicz A, Mitrosz M, Aboul-Hassan SS, Deja M, Rogowski J, Cichoń R, Anisimowicz L, Bugajski P, Tobota Z, Maruszewski B, Hrapkowicz T; KROK Investigators. Gender Differences in Survival after Coronary Artery Bypass Grafting-13-Year Results from KROK Registry. J Clin Med. 2024;13(14):4080. doi: 10.3390/jcm13144080.

16. Jang WJ, Choi KH, Kim J, Yang JH, Hahn JY, Choi SH, Gwon HC, Cho YH, Sung K, Kim WS, Jeong DS, Song YB. Impact of gender on mid-term prognosis of patients undergoing coronary artery bypass grafting. PLoS One. 2023;18(3):e0279030. doi: 10.1371/journal.pone.0279030.

REFERENCES

1. Kharchenko V. V., Ivanov V. A., Vetrov A. O. Coronary heart disease: complications, epidemiology, prevention. Integrative trends in medicine and education. 2022; 3: 149-153 (In Russ)

2. Solovyova D. V., Grigorieva N. Yu., Yarygin V. V. Features of the course of myocardial infarction at a young age. Medical almanac. 2023; 4(77): 110-115(In Russ)

3. Klester E. B., Elykomov V. A., Klester K. V. Analysis of the frequency and nature of concomitant diseases as a risk factor for complications and adverse outcome during coronary artery bypass grafting in elderly and senile patients. Pulse Medical and Pharmaceutical Magazine. 2022; 24(4): 10-15: doi 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-4-10-15

4. Bernhard B, Ge Y, Antiochos P, Heydari B, Islam S, Sanchez Santiuste N, Steel KE, Bingham S, Mikolich JR, Arai AE, Bandettini WP, Patel AR, Shanbhag SM, Farzaneh-Far A, Heitner JF, Shenoy C, Leung SW, Gonzalez JA, Raman SV, Ferrari VA, Shah DJ, Schulz-Menger J, Stuber M, Simonetti OP, Kwong RY. Association of Adverse Clinical Outcomes With Peri-Infarct Ischemia Detected by Stress Cardiac Magnetic Imaging. J Am Coll Cardiol. 2024;84(5):417-429: doi: 10.1016/j.jacc.2024.04.062.

5. Mahmoud SES, Shahin M, Yousif N, Denegri A, Abo Dahab LH, Lüscher TF. Cardiovascular Risk Profile, Presentation and Management Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndromes after Coronary Artery Bypass Grafting. Curr Probl Cardiol. 2022; 47(11):101078. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101078.

6. Hochman JS, Anthopolos R, Reynolds HR, Bangalore S, Xu Y, O'Brien SM, Mavromichalis S, Chang M, Contreras A, Rosenberg Y, Kirby R, Bhargava B, Senior R, Banfield A, Goodman SG, Lopes RD, Pracoń R, López-Sendón J, Maggioni AP, Newman JD, Berger JS, Sidhu MS, White HD, Troxel AB, Harrington RA, Boden WE, Stone GW, Mark DB, Spertus JA, Maron DJ; ISCHEMIA-EXTEND Research Group. Survival After Invasive or Conservative Management of Stable Coronary Disease. Circulation. 2023;147(1):8-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062714

7. Jung JC, Ju JW, Chang HW, Lee JH, Kim DJ, Lim C, Park KH, Kim JS. Predictive Performances of ACEF, ACEF II,

Updated ACEF II, and EuroSCORE II Risk Scores in Patients Undergoing Isolated Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2024;38(12):2932-2938: doi: 10.1053/j.jvca.2024.08.011.

8. Baryshnikova G. A., Chorbinskaya S. A., Stepanova I. I. Additional possibilities for optimizing the management of patients with chronic heart failure. Polyclinic. 2024; 3: 15-18

9. Loginova I. Yu., Klinkova A. S., Kamenskaya O. V. The effect of rhythm disturbances on the results of combined pulmonary endarterectomy and coronary bypass surgery in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and coronary heart disease. Eurasian Journal of Cardiology. 2024; 4(49): 68-73: doi: 10.38109/2225-1685-2024-4-68-73

10. Kobzeva N. D., Terentyev V. P. Peculiarities of the influence of atherosclerotic lesion of the arteries of the lower extremities on long-term outcomes in patients with multifocal atherosclerosis. Medical science and education of the Urals. – 2022; 3(111): 142-145: doi: 10.36361/18148999_2022_23_3_142

11. Bernard C, Morgant MC, Jazayeri A, Perrin T, Malapert G, Jazayeri S, Bernard A, Bouchot O. Optimal Timing of Coronary Artery Bypass Grafting in Haemodynamically Stable Patients after Myocardial Infarction. Biomedicines. 2023;11(3):979: doi: 10.3390/biomedicines11030979.

12. Esmaeilzadeh S, Vinzant N, Ramakrishna H. Outcomes in Women Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: Analysis of New Data and Operative Trends. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2025;39(2):532-537: doi: 10.1053/j.jvca.2024.10.031.

13. Elbadawi A, Elzeneini M, Elgendy IY, Megaly M, Omer M, Jimenez E, Ghanta RK, Brilakis ES, Jneid H. Coronary artery bypass grafting after acute ST-elevation myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023;165(2):672-683. e10. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.03.081.

14. Lozada-Ramos H, Daza-Arana JE, Zárate González M, Medina Gallo LF, Lanas F. Risk factors for in-hospital mortality after coronary artery bypass grafting in Colombia. J Cardiovasc Surg (Torino). 2022;63(1):78-84. doi: 10.23736/S0021-9509.21.11829-4.

15. Hirnle G, Stankiewicz A, Mitrosz M, Aboul-Hassan SS, Deja M, Rogowski J, Cichoń R, Anisimowicz L, Bugajski P, Tobota Z, Maruszewski B, Hrapkowicz T; KROK Investigators. Gender Differences in Survival after Coronary Artery Bypass Grafting-13-Year Results from KROK Registry. J Clin Med. 2024;13(14):4080. doi: 10.3390/jcm13144080.

16. Jang WJ, Choi KH, Kim J, Yang JH, Hahn JY, Choi SH, Gwon HC, Cho YH, Sung K, Kim WS, Jeong DS, Song YB. Impact of gender on mid-term prognosis of patients undergoing coronary artery bypass grafting. PLoS One. 2023;18(3):e0279030. doi: 10.1371/journal.pone.0279030.

Для цитирования: *Ульянов И.А., Остроушко Н.И. Анализ дооперационных факторов риска летального исхода аортокоронарного шунтирования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 64-71. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-64-71*

To cite: *Ulyanov I.A., Ostroushko N.I. Analysis of preoperative risk factors for fatal outcome of coronary artery bypass grafting. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 64-71. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-64-71*

УДК 616.12-089
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-72-84

ДИНАМИКА ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ПРИОБРЕТЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (В ПЕРИОД 2004–2023 гг.)

О.К. Кузьмина, Е.Е. Садовников, Е.С. Осинцев, Е.С. Органова, А.В. Блинова, А.В. Сотников, А.Н. Стасев, О.Л. Барбараш

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

Основные положения

• Хирургические вмешательства на клапанах сердца являются основным и наиболее эффективным методом коррекции приобретенных пороков сердца, которые, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, по сей день представляют собой серьезную глобальную проблему здравоохранения.

Цель	Оценка динамики объемов и доступности хирургических вмешательств при приобретенных пороках сердца в Российской Федерации (в период 2004–2023 гг.), а также ее соответствия мировым тенденциям развития открытой и интервенционной хирургии.
Материалы и методы	Для анализа взяты данные, публикуемые в ежегодных отчетах российских клиник, отражающие состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой хирургии в Российской Федерации (в период 2004–2023 гг.). Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета Microsoft Office Excel. Для выполнения группировки данных в периоды была использована функция «Квартиль» в Microsoft Office Excel.
Результаты	За 20-летний период в России отмечен более чем двукратный рост общего числа операций на клапанах сердца (с 6 542 до 13 514). Обеспеченность операциями по коррекции ППС вдвое увеличилась (с 45,33 до 91,51 на 1 млн. населения). Объем реконструктивных операций увеличился в 2,7 раза (с 1 526 до 4 107). Доля транскатетерных методов по отношению к открытым вмешательствам увечилась в 38,9 раза (с 0,42% до 16,34%). Доля биопротезирования выросла с 6,0% до 20,5%.
Заключение	За последние два десятилетия в Российской Федерации достигнут значительный прогресс в хирургическом лечении приобретенных пороков сердца. Структура хирургической активности сместилась в сторону преобладания протезирования над реконструкцией, при этом значительно выросла доля транскатетерных методов и биопротезирования. Дальнейшее развитие кардиохирургии в РФ должно быть направлено на углубление этих тенденций, обеспечение равной доступности высокотехнологичной помощи во всех регионах, а также на внедрение систем аудита качества и оценки отдаленных результатов.

Ключевые слова	Приобретенные пороки сердца • Протезирование клапанов • Биопротезы • Реконструкция клапанов • Транскатетерная замена клапана

Поступила в редакцию: *15.01.2026;* ***поступила после доработки:*** *31.03.2026;* ***принята к печати:*** *14.04.2026*

Для корреспонденции: *Ольга Константиновна Кузьмина, olga_shumilova@mail.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Olga K. Kuzmina, olga_shumilova@mail.ru; address: 6, Academician L.S. Barbarash Boulevard, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

DYNAMICS OF SURGICAL INTERVENTIONS IN VALVULAR HEART DESEASES IN THE RUSSIAN FEDERATION (IN THE PERIOD 2004 – 2023)

O.K. Kuzmina, E.E. Sadovnikov, E.S. Osintsev, E.S. Organova, A.V. Blinova, A.V. Sotnikov, A.N. Stasev, O.L. Barbarash

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

Highlights

• Heart valve surgery is the most effective treatment modality for acquired heart diseases (AHD), which, despite the advancements in diagnosis and treatment, still pose a serious global health challenge.

Aim	To assess the changes in the volume and availability of surgeries for acquired heart diseases in the Russian Federation (in the period 2004–2023), and compare the results with global trends in the development of open and interventional surgery.
Methods	The analysis involved the data published in the annual reports of Russian clinics reflecting the state of the cardiovascular diseases and cardiovascular surgery in the Russian Federation (in the period 2004–2023). Statistical processing of the data was carried out using Microsoft Office Excel. Excel's quartile function was used to group data into periods.
Results	Over a 20-year period, the Russian Federation saw a more than twofold increase in the total number of heart valve surgeries (from 6,542 to 13,514). The availability of surgeries for AHD doubled (from 45.33 to 91.51 per 1 million population). The volume of repairs increased 2.7 times (from 1,526 to 4,107). The proportion of transcatheter valve replacements increased by 38.9 times (from 0.42% to 16.34%) compared to open surgery. The proportion of replacements using bioprostheses increased from 6.0% to 20.5%.
Conclusion	The Russian Federation has made significant progress in the treatment of acquired heart diseases over the past two decades. Valve replacement has become the predominant type of surgery, overtaking valve repairs, whereas the number of transcatheter valve replacements and replacements using bioprostheses has increased significantly. Further development in the field of cardiac surgery in the Russian Federation should be aimed at amplifying these trends, ensuring equal access to high-tech medical care in all regions, as well as the introduction of quality audit systems and evaluation of long-term outcomes.

Keywords	Valvular heart disease • Valve prosthetics • Bioprosthetics • Valve reconstruction • Transcatheter valve replacement

Received: *15.01.2026;* ***received in revised form:*** *31.03.2026;* ***accepted:*** *14.04.2026*

Список сокращений

АК	– аортальный клапан	МК	– митральный клапан
АКШ	– аортокоронарное шунтирование	ППС	– приобретенные пороки сердца
БП	– биологический протез	ТК	– трикуспидальный клапан

Введение

Приобретенные пороки сердца (ППС) представляют собой глобальную проблему общественного здравоохранения и, несмотря на прогресс в методах лечения и профилактики, являются одной из причин быстрого роста сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире [1–3]. Естественное течение большинства ППС характеризуется неблагоприятным прогнозом, приводя к прогрессированию сердечной недостаточности, существенному снижению качества жизни и высокой летальности. В отсутствии радикальной коррекции критический стеноз или выраженная недостаточность клапана запускает порочный круг гемодинамических изменений, приводящий к необратимой дисфункции миокарда и резкому повышению риска внезапной сердечной смерти [4, 5].

На сегодняшний день наиболее эффективным методом коррекции ППС остается выполнение хирургических вмешательств на клапанах сердца

ORIGINAL STUDIES

[6]. Так, у лиц с тяжелой митральной недостаточностью хирургическое вмешательство снижает летальность на 70%. Пятилетняя выживаемость пациентов с аортальными пороками составляет 31%, то время как своевременная хирургическая коррекция увеличивает данный показатель до 66%, а отказ от оперативного лечения вдвое повышает летальность [7].

Целью работы является оценка динамики объемов и доступности хирургических вмешательств при ППС в Российской Федерации (в период 2004–2023 гг.), а также ее соответствия мировым тенденциям развития открытой и интервенционной хирургии.

Материалы и методы

Для анализа взяты данные, публикуемые в ежегодных отчетах российских клиник, отражающие состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой хирургии в Российской Федерации (в период 2004–2023 гг.). Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета Microsoft Office Excel.

Результаты

За двадцатилетний период наблюдения (2004–2023 гг.) в Российской Федерации отмечается устойчивый рост общего количества выполняемых хирургических вмешательств на клапанах сердца более чем в 2 раза: с 6 542 в 2004 г. до 13 514 в 2023 г. (рис. 1). Исторический максимум был достигнут в 2019 г. (n = 13 639), после чего в 2020–2021 гг. последовало заметное снижение операционной активности (до 11 413 и 12 173 вмешательств, соответственно) с последующим восстановлением в 2022–2023 гг. Количество протезирований клапанов сердца выросло практически вдвое (с 5 642 до 11 073), реконструктивных операций – в 2,69 раза (с 1 526 до 4 107), эндоваскулярных вмешательств – в 90 раз (с 24 до 2 163).

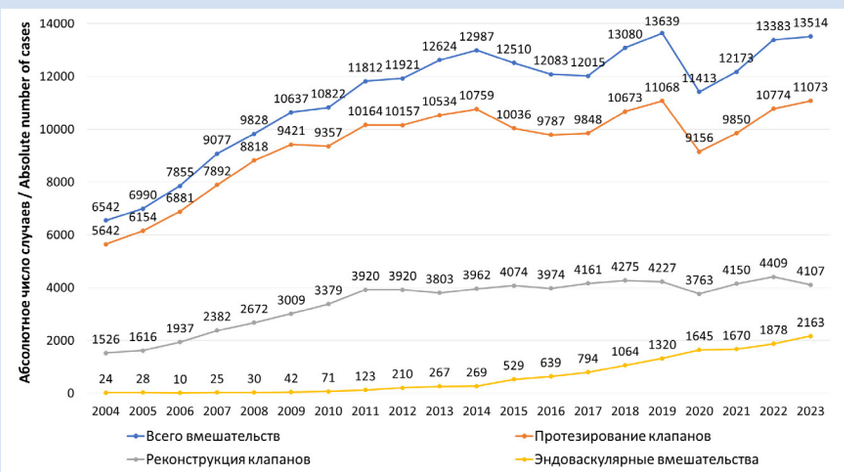


Рисунок 1. Динамика количества вмешательств на клапанах сердца в РФ в период с 2004 по 2023 г. (число случаев)
Figure 1. Dynamics of the number of heart valve interventions in the Russian Federation in the period from 2004 to 2023 (number of cases)

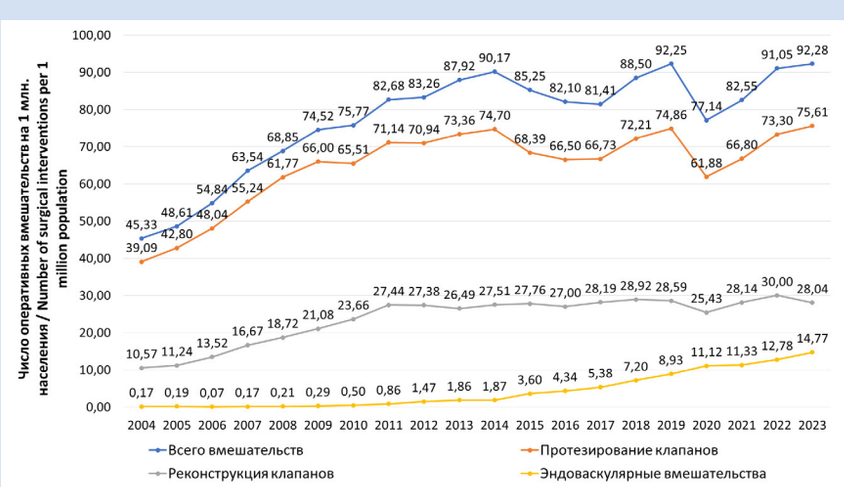


Рисунок 2. Динамика количества вмешательств на клапанах сердца в РФ в период с 2004 по 2023 г. (в расчете на 1 млн населения)
Figure 2. Dynamics of the number of heart valve interventions in the Russian Federation in the period from 2004 to 2023 (per 1 million population)

В расчете на 1 млн. населения Российской Федерации обеспеченность операциями по коррекции ППС в 2023 г. вдвое увеличилась по сравнению с 2004 г. (с 45,33 до 91,51, рис. 2), в том числе протезированиями клапанов – в 1,93 раза (с 39,09 до 75,61), реконструктивными вмешательствами – в 2,65 раза (с 10,57 до 28,04), эндоваскулярными – в 88,82 раза (с 0,17 до 14,77).

В структуре протезирований клапанов сердца до 2010 г. превалировала замена митрального клапана (МК), однако впоследствии протезирования аортального клапана (АК) продемонстрировали неуклонный рост, достигнув максимума в 2023 г. (n = 7621, рис. 3), что в 1,87 раза больше количества аналогичных вмешательств на МК, в 23,23 раза – на трикуспидальном клапане (ТК) и 8,13 раза – на 2–3 клапанах сердца. Так количество протезирований АК за указанный период возросло в 2,44 раза (с 3 125 до 7 621), МК – на 7,78% (с 3 777 до 4 071), ТК – снизилось на 10,63% (с 367 до 328), 2–3 клапанов – на 8,13% (с 1 020 до 937).

Общий объем реконструктивных операций увеличился в

2,7 раза (с 1 526 до 4 107, рис. 4), пластик ТК – в 2 раза (с 1 343 до 2 752), двух клапанов – в 1,67 раза (с 1 317 до 2 210), МК – в 5,66 раз (с 354 до 2 006), АК – в 2,02 раза (с 53 до 107).

Соотношение между протезированием и реконструкцией клапанов относительно стабильно и остается на уровне 70/30, однако, с 2004 г. вклад вмешательств по замене клапанов снизился на 5,77 % (рис. 5). Доля транскатетерных методов по отношению к открытым вмешательствам увечилась в 38,9 раза (с 0,42% до 16,34%, рис. 6). В то же время, учитывая, что для выполнения эндоваскулярных вмешательств применяются преимущественно биологические протезы (БП) клапанов сердца, доля биопротезирования за исследуемый период, в целом, выросла с 6,0% (2005) до 20,5% (2023), с пиком в 24,3% в 2014 г. (рис. 7). Наибольший прирост отмечен в имплантациях аортальных (с 3,1% до 22,1%) и митральных (с 4,5% до 14,3%) БП, в то время как доля трикуспидальных БП, наоборот, уменьшилась (с 62,2% до 58,8%).

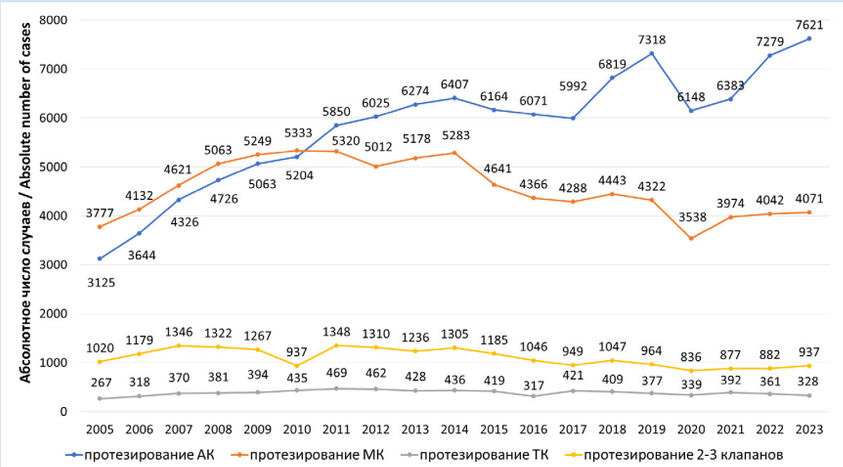


Рисунок 3. Динамика количества протезирований различных клапанов сердца в РФ в период с 2005 по 2023 г. (число случаев)
Figure 3. Dynamics of the number of prosthetics of various heart valves in the Russian Federation in the period from 2005 to 2023 (number of cases)

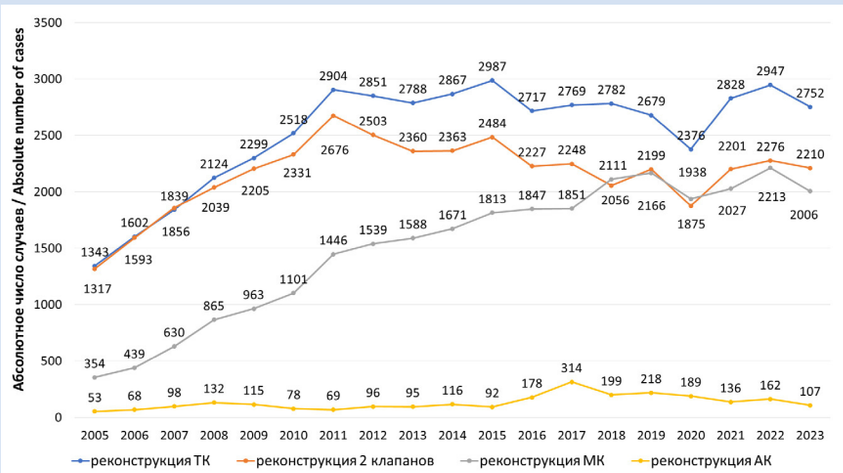


Рисунок 4. Динамика количества видов реконструктивных вмешательств на различных клапанах сердца в РФ в период с 2005 по 2023 г. (число случаев)
Figure 4. Dynamics of the number of types of reconstructive interventions on various heart valves in the Russian Federation in the period from 2005 to 2023 (number of cases)

Обсуждение

По данным проспективного многоцентрового исследования лиц с тяжелой клапанной болезнью сердца, проведенного в Европе в 2017 г., хирургической коррекции подвергаются 37% пациентов (40,3% – с аортальным стенозом, 33,3% с аортальной недостаточностью, 46,6% с митральным стенозом и 37,1% с первичной митральной недостаточностью) [8]. В США в 2011–2016 гг. частота лечения тяжелого симптоматического аортального стеноза была аналогична показателю европейского исследования: 35,6% в

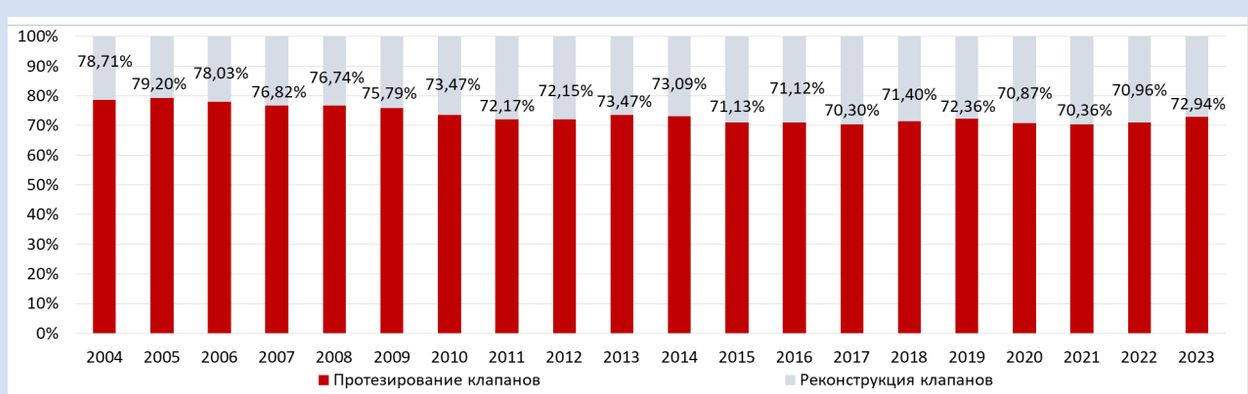


Рисунок 5. Динамика соотношения протезирования и реконструкции клапанов сердца в РФ в период с 2004 по 2023 г.
Figure 5. Dynamics of the ratio of prosthetics and reconstruction of heart valves in the Russian Federation in the period from 2004 to 2023

течение одного года после постановки диагноза, из которых 37% представляли собой транскатетерную замену АК [9]. Процент японских пациентов с ППС, которые проходят инвазивное лечение, варьируется от 2,9 до 9,2%, в зависимости от типа клапанного заболевания [10].

Проведенный по данным ежегодных отчетов российских клиник анализ двадцатилетней динамики хирургической активности при ППС в Российской Федерации (2004–2023 гг.) выявил несколько значимых тенденций, характеризующих современное состояние кардиохирургической помощи в стране [11–30].

Прежде всего, следует отметить более чем двукратный рост общего объема вмешательств на клапанах сердца, значительно опережающий демографические показатели, что подтверждается увеличением вдвое обеспеченности населения кардиохирургической помощью. Данные тенденции свидетельствуют об успехах в организации службы и повышении доступности кардиохирургической помощи и связаны с расширением показаний к операциям, появлением новых методов лечения, улучшением диагностики ППС, а также развитием региональных кардиохирургических центров [31].

Заметное снижение операционной активности в 2020–2021 гг. очевидно связано с ограничениями периода пандемии SARS-CoV-2 (COVID-19), которые значительно отразились на структуре оказания медицинской помощи пациентам с ППС, затронув как традиционные кардиохирургические, так и эндоваскулярные методы лечения [32]. Многочисленные международные исследования зафиксировали резкое сокращение объемов кардиохирургической помощи. Так, многоцентровое исследование из Италии показало снижение количества операций на клапанах сердца на 54,3% в марте–апреле 2020 г. по сравнению с тем же периодом 2019 г. [33]. Анализ данных международного регистра CovidSurg-Collaborative подтвердил глобальный характер этой тенденции, отметив сокращение объемов кардиохирургических вмешательств при ППС в среднем на 59% в первые месяцы пандемии. Это связано с перепрофилированием отделений интенсивной терапии, кадровым перераспределением и дефицитом персонала, логистическими сложностями и приостановкой плановой хирургической активности [34]. Однако принятые организационные меры позволили минимизировать негативные последствия пандемии COVID-19 и обеспечить восстановление объемов специализированной помощи. Так, уже к 2022–2023 гг. показатели хирур-

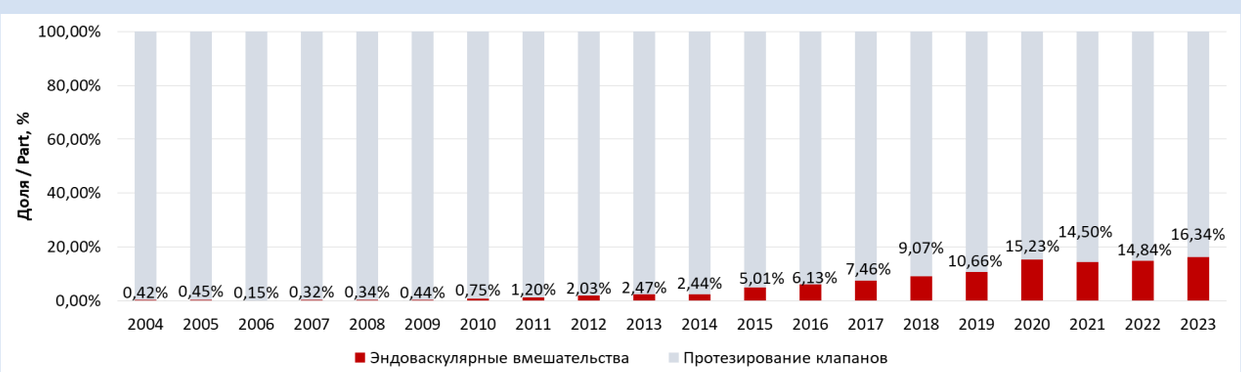


Рисунок 6. Динамика соотношения открытых хирургических и транскатетерных протезирований клапанов сердца в РФ в период с 2004 по 2023 г.

Figure 6. Dynamics of the ratio of open surgical and transcatheter prosthetics of heart valves in the Russian Federation in the period from 2004 to 2023



Рисунок 7. Динамика соотношения применения биологических и механических протезов клапанов сердца при коррекции ППС в РФ в период с 2004 по 2023 г.

Figure 7. Dynamics of the ratio of the use of biological and mechanical prosthetic heart valves in the correction of VHD in the Russian Federation in the period from 2004 to 2023

гической активности в РФ не только полностью восстановились, но и по отдельным категориям даже превысили допандемийные значения, демонстрируя устойчивость и адаптивность системы кардиохирургической помощи.

Несмотря на то, что протезирования клапанов остаются наиболее частыми вмешательствами при ППС, их доля в общем объеме постепенно снижается на фоне роста альтернативных методов коррекции. Анализ структуры вмешательств свидетельствует о выраженном парадигмальном сдвиге в пользу реконструктивных и эндоваскулярных вмешательств.

Так, реконструкция клапанов демонстрирует уверенный рост в 2,69 раза. Самым частым видом вальвулопластики остаются являющиеся «золотым стандартом» операции на ТК, их двукратный рост подчеркивает неизменную приоритетность репаративного подхода у данной категории пациентов. В 5,66 раз чаще стали выполнять пластику МК, что отражает развитие и стандартизацию клапансохраняющих техник [35, 36]. Наименее распространенной является пластика АК, что обусловлено анатомическими особенностями и ограниченными показаниями.

В то же время, в отношении радикальных вмешательств при пороках АК темпы оказания медицинской помощи наращиваются наибольшими темпами. Так, количество протезирований АК возросло 2,44 раза, что, в первую очередь, связано с общей тенденцией к геронтолизации популяции и распространенностью аортального стеноза, а с другой стороны, определяется внедрением технологии транскатетерной имплантации АК (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) и расширением возможностей оперативной коррекции ППС. TAVI произвела настоящую революцию, став золотым стандартом в лечения тяжелого аортального стеноза высокого риска и допустимым вариантом лечения у пациентов среднего риска осложнений [37, 38]. 90-кратное увеличение количества эндоваскулярных вмешательств является особенно впечатляющим, что свидетельствует об постепенной, но уверенной интеграции современных интервенционных технологий в клиническую практику [39].

Выбор протеза для замены клапана часто определяется балансом рисков, связанных с антикоагуляцией и повторной операцией, а сообщения об улучшении долговечности БП привели к значительному увеличению их использования [40–42]. Доля биопротезирования в РФ за исследуемый период, в целом, выросла в 3,42 раза, для митральной позиции имплантации – в 3,18 раза, для аортальной – 7,13 раза, что соответствует общемировой тенденции к расширению показаний для биопротезирования, особенно у пациентов старшего возраста, а также в определенных клинических ситуациях [43].

Анализ динамики количества вмешательств на клапанах сердца в Российской Федерации выявляет значительные изменения в структуре и объемах кардиохирургической помощи, отражающие общемировые тенденции развития кардиохирургии и интервенционной кардиологии. Однако нельзя не отметить отставание обеспеченности населения России в области выполнения хирургической коррекции ППС и доступности новых технологий по сравнению с некоторыми развитыми странами, что, вероятно, отражает качественную и раннюю выявляемость данной патологии, более широкие возможности обеспечения кардиохирургическими вмешательствами, а также может быть связано с большей продолжительностью жизни европейцев [44]. По данным официальной статистики, представленной Федеральным статистическим управлением Германии (рис. 8), к 2023 г. уровень обеспеченности пациентов с ППС кардиохирургической помощью в 11,06 раз превышает таковой в нашей стране (в т.ч. в 3,62 раза – по протезированию, в 6,37 раза – реконструкции клапанов и в 36,85 раза – эндоваскулярным вмешательствам) [45, 46].



Рисунок 8. Динамика количества вмешательств на клапанах сердца в Германии в период с 2015 по 2023 г. (в расчете на 1 млн. населения)
Figure 8. Dynamics of the number of heart valve interventions in Germany in the period from 2015 to 2023 (per 1 million population)

Современные мировые тенденции в кардиохирургии демонстрируют глобальный сдвиг в парадигме лечения пациентов с ППС в сторону транскатетерных технологий, которые не только дополняют, но и замещают традиционные хирургические подходы. Этот

переход сопровождается стандартизацией методик, расширением показаний и изменением профиля пациентов. Национальные регистры играют ключевую роль в документировании этих изменений и обеспечении безопасности внедрения инноваций.

Так, по данным регистра STS-ACC TVT (Society of Thoracic Surgeons-American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry), включающего 276 316 пациентов, которым в США с 2011 по 2019 г. была проведена транскатетерная замена АК, с каждым годом количество вмешательств увеличивается, и в 2019 г. оно превысило количество открытых хирургических операций по замене АК (72 991 против 57 626) [47].

По данным добровольного реестра Немецкого общества торакальной и сердечно-сосудистой хирургии (German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery, DGTHG), собравшего информацию 76 клиник, занимающихся клапанной хирургией, в 2023 г. количество изолированных процедур по замене сердечных клапанов увеличилось на 13% (n = 43 512) и тем самым достигло более высокого уровня, чем до пандемии. При этом в 46% (n = 19 914) операции выполнялись в условиях ИК и в 54% (n = 23 598) – на работающем сердце. Среди изолированных вмешательств 37,1% (n = 16 147) – одноклапанных, 7,1% (n = 3 112) – двухклапанных, 0,7 % (n = 292) – трехклапанных. Более того, из 8 702 аортальных и 6 840 митральных открытых протезирований 43,2% (n = 3 763) и 60,8% (n = 4 161), соответственно, были выполнены через минидоступ.

При протезировании АК в Германии 70,7% (n = 20 638) приходится на транскатетерные и 29,3% (n = 8 552) – на открытые вмешательства. Доля открытых операций на АК с 2014 по 2023 гг. сократилась на 27,2 % (с 11 735 до 8 542). При этом в 90,0% для замены АК применяются БП. Неизменное развитие транскатетерных замен сердечных клапанов в Германии привело к общему количеству 23 752 зарегистрированных процедур в 2023 году. Доля транскатетерных протезирований АК возросла в 2014–2023 гг. на 40,8% (с 8 631 до 20 638 процедур). При этом было зафиксировано увеличение количества трансвальвулярных (n = 19 947) и снижение числа трансапикальных имплантаций (n = 691).

Уровень изолированных реконструкций МК, по данным DGTHG, остается почти неизменным и составляет 63,5% (n = 4 352) против 36,5% протезирования МК (n = 2 497). Среди 6 903 реконструкций МК было выполнено 4 352 изолированных и 2 551 – комбинированных. Из них 1 020 (40,0%) – с аортокоронарным шунтированием (АКШ), 893 (35,0%) – с операцией на ТК, 465 (18,2%) – АК и 173 (6,8%) одновременно с АКШ и хирургической заменой клапана. Среди 4 908 протезирований МК было выполнено 2 497 изолированных и 2 411 – комбинированных. Из них 750 (31,1%) – с АКШ, 576 (23,9%) – с операцией на ТК, 819 (34,0%) – АК и 266 (11,0%) одновременно с АКШ и хирургической заменой клапана.

Подгруппа из 3 404 многоклапанных процедур включает 2 829 (83,1%) двуклапанных операций: МК + ТК (n = 1 545) или МК + АК (n = 1 284) [48].

На этом фоне особого внимания заслуживает крайне низкая доля биопротезирования в Российской Федерации, составившая лишь 20,5% в 2023 г. Это значение существенно уступает показателям развитых стран, где использование БП при изолированном протезировании АК достигает 90% и более. Данное несоответствие выглядит особенно контрастным на фоне стремительного роста эндоваскулярных технологий, которые в России, как и в мире, базируются исключительно на биопротезах.

Современные тенденции демонстрируют глобальный сдвиг в сторону биопротезирования, обусловленный несколькими ключевыми факторами.

Во-первых, отказ от пожизненной антикоагулянтной терапии улучшает качество жизни и снижает риски геморрагических осложнений. Многоцентровое исследование Goldstone A.B. и соавт. продемонстрировало отсутствие различий в 15-летней выживаемости между механическими и БП у пациентов 45–54 лет, что поставило под сомнение необходимость рутинной имплантации механических клапанов лицам среднего возраста [49]. Мета-анализ Bowdish M.E. и соавт. подтвердил, что у пациентов 40–75 лет биопротезы не уступают механическим по показателям смертности и частоте повторных операций при современном уровне развития технологий [50]. Кроме того, применение механических протезов требует пожизненной терапии варфарином с постоянным мониторингом МНО, что связано с риском как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений, особенно у пожилых пациентов [51].

Во-вторых, современные методы антикальциевой обработки биологического материала значительно увеличили долговечность биопротезов, обеспечив до 99,3% свободы от структурной дегенерации через 7 лет [52]. В то же время, отечественные биопротезы, обработанные эпоксисоединениями, представляют собой эффективную альтернативу импортным аналогам. Их высокая устойчивость к дегенерации подтверждена многолетними клиническими наблюдениями, современными технологиями консервации и генетическими исследованиями, что позволяет рекомендовать их для широкого применения в кардиохирургии [53].

В-третьих, широкое внедрение технологии «клапан-в-клапан» позволяет безопасно и малоинвазивно решать проблему дисфункции биопротеза в отдаленном периоде. Данные регистра STS/ACC TVT показали, что пятилетняя выжива-

емость после транскатетерной замены клапана в дегенерировавший биопротез сопоставима с таковой при нативной транскатетерной имплантации, а показатели смертности были даже ниже (43,1% против 55,2%, p < 0,001) [54]. Данные исследования NOTION (10-летние результаты) показали низкую частоту структурной дегенерации биопротезов (4,8% за 8 лет) и эффективность стратегии «клапан-в-клапан» [55]. Российские центры активно осваивают данную технологию, постепенно, но уверенно интегрируя ее в клиническую практику [39].

Таким образом, в Российской Федерации созданы все условия для кратного увеличения доли биопротезирования: наличие отечественных биопротезов с высокой устойчивостью к дегенерации, развитие компетенций по выполнению повторных эндоваскулярных вмешательств, утвержденные клинические рекомендации, ориентированные на мировой опыт, а также изменение «портрета» пациента с тенденцией к геронтологизации популяции и увеличению доли пожилых пациентов, которым биопротезирование показано в первую очередь [42]. В то же время, темпы прироста биопротезирования должны быть не ниже, чем темпы развития эндоваскулярной хирургии, и являться одним из ключевых индикаторов качества оказания помощи пациентам с ППС.

Проведенный анализ позволяет выделить несколько стратегических направлений для развития системы оказания медицинской помощи пациентам с ППС в РФ. Ключевые усилия должны быть сконцентрированы на преодолении системных ограничений, сдерживающих эффективность оказания помощи на всех этапах – от диагностики до долгосрочного наблюдения: создание эффективной системы раннего выявления ППС, подкрепленной гарантированным доступом к своевременному кардиохирургическому интервенционному лечению в высокоспециализированном клапанном центре по решению мультидисциплинарной кардиокоманды, с последующим пожизненным наблюдением. Немаловажное значение имеет повышение информированности и приверженности пациентов лечению, преодоление кадрового дефицита, развитие производства эффективных и безопасных отечественных изделий медицинского назначения, а также внедрение национальных систем мониторинга на основе клинических регистров для оценки отдаленных результатов, проведения постмаркетинговых исследований и организации диспансерного наблюдения [56]. В совокупности, реализация этих взаимосвязанных направлений способна сформировать комплексную и эффективную экосистему оказания помощи пациентам с ППС в России.

Заключение

За последние два десятилетия в Российской Федерации достигнут значительный прогресс в хирургическом лечении ППС. Наблюдается не только количественный рост объемов помощи, но и качественный парадигмальный сдвиг, выражающийся в стремительном развитии реконструктивной хирургии и транскатетерных методов лечения. Дальнейшее развитие кардиохирургии в РФ должно быть направлено на углубление этих тенденций, обеспечение равной доступности высокотехнологичной помощи во всех регионах, а также на внедрение систем аудита качества и оценки отдаленных результатов.

Конфликт интересов

О.К. Кузьмина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Е. Садовников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Осинцев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Органова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Блинова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Сотников заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Стасев заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено в рамках научной темы № 0419-2022-0001 (период выполнения 2022–2026 гг.) «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», № госрегистрации 122011900095-2 от 19.01.2022.

Информация об авторах

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

Author Information Form

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

Садовников Евгений Евгеньевич, кандидат медицинских наук врач-эпидемиолог федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4335-0962

Sadovnikov Evgeny E., PhD, Epidemiologist, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4335-0962

Осинцев Евгений Сергеевич, клинический ординатор по специальности кардиология, лаборант-исследователь 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** 0009-0004-7313-3215

Osintsev Evgeny S., Clinical Resident, Laboratory Assistant-Researcher, Laboratory of Valvular Heart Disease, Department of Heart and Vessel Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-7313-3215

Органова Елена Сергеевна, клинический ординатор по специальности кардиология федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-7715-1169

Organova Elena S., Clinical Resident, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-7715-1169

Блинова Анна Владимировна, лаборант-исследователь 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** 0009-0009-8013-1943

Blinova Anna V., Laboratory Assistant-Researcher, Laboratory of Valvular Heart Disease, Department of Heart and Vessel Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-8013-1943

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

Stasev Alexander N., PhD, Cardiovascular Surgeon, Senior Researcher, Laboratory of Valvular Heart Disease, Department of Heart and Vessel Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1341-204X

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

Barbarash Olga L., Academician of the RAS, PhD, MD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang K, Geng B, Shen Q, Wang Y, Shi J, Dong N. Global, regional, and national incidence, mortality, and disability-adjusted life years of non-rheumatic valvular heart disease and trend analysis from 1990 to 2019: Results from the Global Burden of Disease study 2019. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2023 Oct;31(8):706-722. doi: 10.1177/02184923231200695. Epub 2023 Sep 7. PMID: 37674443.

2. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. Med Sci (Basel). 2022 Jun 15;10(2):32. doi: 10.3390/medsci10020032. PMID: 35736352; PMCID: PMC9228968.

3. Zhang S, Liu C, Wu P, Li H, Zhang Y, Feng K, Huang H, Zhang J, Lai Y, Pei J, Lu Z, Zhan J. Burden and Temporal Trends of Valvular Heart Disease-Related Heart Failure From 1990 to 2019 and Projection Up to 2030 in Group of 20 Countries: An Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. J Am Heart Assoc. 2024 Oct 15;13(20):e036462. doi: 10.1161/JAHA.124.036462. Epub 2024 Oct 11. PMID: 39392160; PMCID: PMC11935581.

4. Chambers JB, Prendergast B, Iung B, Rosenhek R, Zamorano JL, Piérard LA, Modine T, Falk V, Kappetein AP, Pibarot P, Sundt T, Baumgartner H, Bax JJ, Lancellotti P. Standards defining a 'Heart Valve Centre': ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery Viewpoint. Eur Heart J. 2017 Jul 21;38(28):2177-2183. doi: 10.1093/eurheartj/ehx370. PMID: 28838053.

5. Bartko PE, Heitzinger G, Pavo N, Heitzinger M, Spinka G, Prausmüller S, Arfsten H, Andreas M, Gabler C, Strunk G, Mascherbauer J, Hengstenberg C, Hülsmann M, Goliasch G. Burden, treatment use, and outcome of secondary mitral regurgitation across the spectrum of heart failure: observational cohort study. BMJ. 2021 Jun 30;373:n1421. doi: 10.1136/bmj.n1421. PMID: 34193442; PMCID: PMC8243241.

6. Praz F, Borger MA, Lanz J, Marin-Cuartas M, Abreu A, Adamo M, Ajmone Marsan N, Barili F, Bonaros N, Cosyns B, De Paulis R, Gamra H, Jahangiri M, Jeppsson A, Klautz RJM, Mores B, Pérez-David E, Pöss J, Prendergast BD, Rocca B, Rossello X, Suzuki M, Thiele H, Tribouilloy CM, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2025 Nov 21;46(44):4635-4736. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf194. PMID: 40878295.

7. Барбараш О.Л., Ляпина И.Н. Современные тенденции в организации помощи пациентам с приобретенными пороками сердца. Кардиологический вестник. 2024;19(4-1):5–12. doi: 10.17116/Cardiobulletin2024190415

8. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, De Bonis M, Tribouilloy C, Evangelista A, Bogachev-Prokophiev A, Apor A, Ince H, Laroche C, Popescu BA, Piérard L, Haude M, Hindricks G, Ruschitzka F, Windecker S, Bax JJ, Maggioni A, Vahanian A; EORP VHD II Investigators. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. Circulation. 2019 Oct;140(14):1156-1169. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31510787.

9. Brennan JM, Lowenstern A, Sheridan P, Boero IJ, Thourani VH, Vemulapalli S, Wang TY, Liska O, Gander S, Jager J, Leon MB, Peterson ED. Association Between Patient Survival and Clinician Variability in Treatment Rates for Aortic Valve Stenosis. J Am Heart Assoc. 2021 Aug 17; 10 (16):e020490. doi: 10.1161/JAHA.120.020490. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34387116; PMCID: PMC8475044.

10. Izumi C, Matsuyama R, Asaoka M, Iwasaki K, Takeshima T, Murphy S, Teng L, Igarashi A. Valvular heart disease in Japan: Characteristics and treatment of patients in acute care hospitals in 2019. J Cardiol. 2023 Jul;82(1):29-34. doi: 10.1016/j.jjcc.2023.03.007. Epub 2023 Mar 22. PMID: 36963659.

11. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2004. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2005. – с. 118

12. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2005. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2006. — с. 114

13. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2006. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2007. — с. 118

14. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2007. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2008. — с. 144

15. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2008. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2009. — с. 162

16. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2009. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2010. — с. 180

17. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2010. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2011. — с. 192

18. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2011. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2012. – с. 196

19. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2012. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2013. – 208 с.

20. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2013. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2014. — с. 220

21. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2014. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2015. — с. 226

22. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2016. — с. 208

23. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., Милиевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В. Сердечно-сосудистая хирургия – 2016. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ; 2017. — с. 228

24. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В. Сердечно-сосудистая хирургия – 2017. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения М.:НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ; 2018. — с. 252

25. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В., Скопин А.И., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2018. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ; 2019. — с. 270

26. Бокерия Л.А. (ред.). Сердечно-сосудистая хирургия – 2019 сборник. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2020. — с. 294

27. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2020. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2021. — с. 294

28. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. Кудзоева З.Ф. Сердечно-сосудистая хирургия – 2021. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2022. — с. 322

29. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2022. Болезни и

врожденные аномалии системы кровообращения М.: НМИЦСС-СХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2023. — с. 344

30. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2023. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения М.: ФГБОУ "НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева" Минздрава России; 2024. — с. 368

31. Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, Carapetis J, Chen M, Enriquez-Sarano M, Zühlke L, Prendergast BD. Global epidemiology of valvular heart disease. Nat Rev Cardiol. 2021 Dec;18(12):853-864. doi: 10.1038/s41569-021-00570-z. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34172950.

32. Shah SMI, Bin Zafar MD, Yasmin F, Ghazi EM, Jatoi HN, Jawed A, Nadeem A, Khan Z, Anas Z, Siddiqui SA. Exploring the impact of the COVID-19 pandemic on cardiac surgical services: A scoping review. J Card Surg. 2021 Sep;36(9):3354-3363. doi: 10.1111/jocs.15746. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34137067; PMCID: PMC8447444.

33. Bonalumi G, di Mauro M, Garatti A, Barili F, Gerosa G, Parolari A; Italian Society for Cardiac Surgery Task Force on COVID-19 Pandemic. The COVID-19 outbreak and its impact on hospitals in Italy: the model of cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Jun 1;57(6):1025-1028. doi: 10.1093/ejcts/ezaa151. PMID: 32301984; PMCID: PMC7184374.

34. COVIDSurg Collaborative. Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans. Br J Surg. 2020 Oct;107(11):1440-1449. doi: 10.1002/bjs.11746. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32395848; PMCID: PMC7272903.

35. Кузьмина О.К., Стасев А.Н., Двадцатов И.В., Блинова А.В., Осинцев Е.С., Евтушенко А.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Сравнительный анализ реконструкции митрального клапана и замещения его биологическим протезом у пациентов пожилого возраста (PSM-исследование). Комплексные проблемы сердечнососудистых заболеваний. 2024;13(2): 50-59. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-2-50-59

36. Двадцатов И.В., Евтушенко А.В., Кузьмина О.К., Барбараш Л.С. Сравнительный анализ среднесрочных результатов коррекции митральной недостаточности с применением опорных колец NeoRing и RIGID: проспективное рандомизированное исследование. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4): 62-71. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-62-71

37. Thyregod HGH, Jørgensen TH, Ihlemann N, Steinbrüchel DA, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, De Backer O, Olsen PS, Søndergaard L. Transcatheter or surgical aortic valve implantation: 10-year outcomes of the NOTION trial. Eur Heart J. 2024 Apr 1;45(13):1116-1124. doi: 10.1093/eurheartj/ehae043. PMID: 38321820; PMCID: PMC10984572.

38. Lodo V, Italiano EG, Weltert L, Zingarelli E, Pietropaolo C, Buono G, Centofanti P. Transcatheter aortic valve implantation versus surgery in low-risk patients: in-hospital and mid-term outcomes. Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg. 2025 May 6;40(5):ivaf103. doi: 10.1093/icvts/ivaf103. PMID: 40293726; PMCID: PMC12085224.

39. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Колесников А.Ю., Ганюков И.В. Транскатетерная имплантация аортального клапана: от идеи до внедрения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 152-164. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-152-164

40. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, Woo YJ. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1847-1857. doi: 10.1056/NEJMoa1613792. PMID: 29117490; PMCID: PMC9856242.

41. Gammie JS, Sheng S, Griffith BP, Peterson ED, Rankin JS, O'Brien SM, Brown JM. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. Ann Thorac Surg. 2009 May;87(5):1431-7; discussion 1437-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.01.064. PMID: 19379881.

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

43. Bowdish ME, Mehaffey JH, Chang SC, O'Gara PT, Mack MJ, Goldstone AB, Chikwe J, Gillinov AM, Wu C, Fontana GP, Bavaria JE, Malaisrie CS, Kaneko T, Sultan IS, Wyler von Ballmoos MC, Harrington KB, Jacobs JP, Thourani VH, Szeto WY, Sabik JF, Habib RH, Badhwar V. Bioprosthetic vs Mechanical Aortic Valve Replacement in Patients 40 to 75 Years of Age. J Am Coll Cardiol. 2025 Apr 1;85(12):1289-1298. doi: 10.1016/j.jacc.2025.01.013. Epub 2025 Jan 25. PMID: 40139884.

44. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Ступаков И.Н., Голубев Н.А., Прянишников В.В. Хирургическое лечение пациентов с приобретенными пороками сердца в Российской Федерации (1996–2020 гг.). Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2021; 63 (6): 485–503. doi: 10.24022/0236-2791-2021-63-6-485-503

45. https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/23141-0101/table-toolbar (дата обращения: 05.12.2025)

46. https://nationsgeo.com/population/europe/de/ (дата обращения: 05.12.2025)

47. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, Deeb GM, Thourani VH, Cohen DJ, Desai N, Kirtane AJ, Fitzgerald S, Michaels J, Krohn C, Masoudi FA, Brindis RG, Bavaria JE. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2020 Nov 24;76(21):2492-2516. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.595. PMID: 33213729.

48. Beckmann A, Meyer R, Eberhardt J, Gummert J, Falk V. German Heart Surgery Report 2023: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg. 2024 Aug;72(5):329-345. doi: 10.1055/s-0044-1787853. Epub 2024 Jul 30. PMID: 39079552.

49. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. N Engl J Med. 2017;377(19):1847-1857. doi: 10.1056/NEJMoa1613792

50. Bowdish ME, Mehaffey JH, Chang SC, et al. Bioprosthetic vs Mechanical Aortic Valve Replacement in Patients 40 to 75 Years of Age. J Am Coll Cardiol. 2025;85(12):1289-1298. doi: 10.1016/j.jacc.2025.01.013

51. Björn R, Lehto J, Malmberg M, Anttila V, Airaksinen KEJ, Gunn J, Kiviniemi T. An-tithrombotic Medication and Major Complications After Mechanical Aortic Valve Replacement. Am J Cardiol. 2023 Oct 1;204:185-194. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.07.097. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37544143.

52. Bavaria JE, Griffith B, Heimansohn DA, Rozanski J, Johnston DR, Bartus K, Girardi LN, Beaver T, Takayama H, Mumtaz MA, Rosengart TK, Starnes V, Timek TA, Boateng P, Ryan W, Cornwell LD, Blackstone EH, Borger MA, Pibarot P, Thourani VH, Svensson LG, Puskas JD; COMMENCE Trial Investigators. Five-year Outcomes of the COMMENCE Trial Investigating Aortic Valve Replacement With RESILIA Tissue. Ann Thorac Surg. 2023 Jun;115(6):1429-1436. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.12.058. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35065065.

53. Кудрявцева Ю.А., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Антонова Л.В., Сенокосова Е.А., Понасенко А.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Биологические протезы для сердеч-но-сосудистой хирургии – полувековая история и перспективы развития. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 196-210. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-196-210

54. Krishnaswamy A., Yun J., et al. Five-Year Outcomes of Valve-in-Valve TAVR Versus Native Valve TAVR: Analysis from the STS/ACC TVT Registry // JACC: Cardiovascular Interventions. – 2025. – Vol. 18 (16). – P. 1989-2000.

55. Hans Gustav Hørsted Thyregod, Troels Højsgaard Jørgensen, Nikolaj Ihlemann, Daniel Andreas Steinbrüchel, Henrik Nissen, Bo Juel Kjeldsen, Petur Petursson, Ole De Backer, Peter Skov Olsen, Lars Søndergaard, Transcatheter or surgical aortic valve implantation: 10-year out-comes of the NOTION trial, European Heart Journal, Volume 45, Issue 13, 1 April 2024, Pages 1116–1124, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae043

56. Барбараш О.Л., Ляпина И.Н. Современные тенденции в организации помощи пациентам с приобретенными пороками сердца. Кардиологический вестник. 2024;19(4-1):5–12. doi: 10.17116/Cardiobulletin2024190415

REFERENCES

1. Wang K, Geng B, Shen Q, Wang Y, Shi J, Dong N. Global, regional, and national incidence, mortality, and disability-adjusted life years of non-rheumatic valvular heart disease and trend analysis from 1990 to 2019: Results from the Global Burden of Disease study 2019. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2023 Oct;31(8):706-722. doi: 10.1177/02184923231200695. Epub 2023 Sep 7. PMID: 37674443.

2. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. Med Sci (Basel). 2022 Jun 15;10(2):32. doi: 10.3390/medsci10020032. PMID: 35736352; PMCID: PMC9228968.

3. Zhang S, Liu C, Wu P, Li H, Zhang Y, Feng K, Huang H, Zhang J, Lai Y, Pei J, Lu Z, Zhan J. Burden and Temporal Trends of Valvular Heart Disease-Related Heart Failure From 1990 to 2019 and Projection Up to 2030 in Group of 20 Countries: An Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. J Am Heart Assoc. 2024 Oct 15;13(20):e036462. doi: 10.1161/JAHA.124.036462. Epub 2024 Oct 11. PMID: 39392160; PMCID: PMC11935581.

4. Chambers JB, Prendergast B, Iung B, Rosenhek R, Zamorano JL, Piérard LA, Modine T, Falk V, Kappetein AP, Pibarot P, Sundt T, Baumgartner H, Bax JJ, Lancellotti P. Standards defining a 'Heart Valve Centre': ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery Viewpoint. Eur Heart J. 2017 Jul 21;38(28):2177-2183. doi: 10.1093/eurheartj/ehx370. PMID: 28838053.

5. Bartko PE, Heitzinger G, Pavo N, Heitzinger M, Spinka G, Prausmüller S, Arfsten H, Andreas M, Gabler C, Strunk G, Mascherbauer J, Hengstenberg C, Hülsmann M, Goliasch G. Burden, treatment use, and outcome of secondary mitral regurgitation across the spectrum of heart failure: observational cohort study. BMJ. 2021 Jun 30;373:n1421. doi: 10.1136/bmj.n1421. PMID: 34193442; PMCID: PMC8243241.

6. Praz F, Borger MA, Lanz J, Marin-Cuartas M, Abreu A, Adamo M, Ajmone Marsan N, Barili F, Bonaros N, Cosyns B, De Paulis R, Gamra H, Jahangiri M, Jeppsson A, Klautz RJM, Mores B, Pérez-David E, Pöss J, Prendergast BD, Rocca B, Rossello X, Suzuki M, Thiele H, Tribouilloy CM, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2025 Nov 21;46(44):4635-4736. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf194. PMID: 40878295.

7. Barbarash OL, Lyapina IN. Current trends in organizing the care for patients with acquired heart valve disease. Russian Cardiology Bulletin. 2024; 19 (4-1):5–12. (In Russ.). doi: 10.17116/Cardiobulletin2024190415

8. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, De Bonis M, Tribouilloy C, Evangelista A, Bogachev-Prokophiev A, Apor A, Ince H, Laroche C, Popescu BA, Piérard L, Haude M, Hindricks G, Ruschitzka F, Windecker S, Bax JJ, Maggioni A, Vahanian A; EORP VHD II Investigators. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. Circulation. 2019 Oct;140(14):1156-1169. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31510787.

9. Brennan JM, Lowenstern A, Sheridan P, Boero IJ, Thourani VH, Vemulapalli S, Wang TY, Liska O, Gander S, Jager J, Leon MB, Peterson ED. Association Between Patient Survival and Clinician Variability in Treatment Rates for Aortic Valve Stenosis. J Am Heart Assoc. 2021 Aug 17; 10 (16):e020490. doi: 10.1161/JAHA.120.020490. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34387116; PMCID: PMC8475044.

10. Izumi C, Matsuyama R, Asaoka M, Iwasaki K, Takeshima T, Murphy S, Teng L, Igarashi A. Valvular heart disease in Japan: Characteristics and treatment of patients in acute care hospitals in 2019. J Cardiol. 2023 Jul;82(1):29-34. doi: 10.1016/j.jjcc.2023.03.007. Epub 2023 Mar 22. PMID: 36963659.

11. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery – 2004. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2005. p. 117 (in Russ.).

12. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery – 2005. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2006. p. 114 (in Russ.).

13. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery – 2006. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2007. – p. 118 (in Russ.).

14. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery – 2007. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2008. — p. 144 (in Russ.).

15. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery – 2008. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2009. — p. 162 (in Russ.).

16. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery – 2009. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2010. — p. 180 (in Russ.).

17. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery – 2010. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2011. — p. 192 (in Russ.).

18. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery – 2011. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2012. – p. 196 (in Russ.).

19. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery – 2012. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2013. – p. 208 (in Russ.).

20. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery – 2013. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2014. — p. 220 (in Russ.).

21. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery – 2014. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2015. — p. 226 (in Russ.).

22. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery – 2015. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2016. — p. 208 (in Russ.).

23. Bockeria L.A., Gudkova R.G., Milievskaya E.B., Kudzoeva Z.F., Pryanishnikov V.V. Cardiovascular Surgery – 2016. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2017. — p. 228 (in Russ.)

24. Bockeria L.A., Milievskaya E.B., Kudzoeva Z.F., Pryanishnikov V.V. Cardiovascular Surgery – 2017. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2018. — p. 252 (in Russ.).

25. Bockeria L.A., Milievskaya E.B., Kudzoeva Z.F., Pryanishnikov V.V., Skopin A.I., Yurlov I.A. Cardiovascular Surgery – 2018. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2019. — p. 270 (in Russ.).

26. Bockeria L.A. (ed.). Cardiovascular Surgery – 2019. Moscow; 2020. — p. 294 (in Russ.).

27. Bockeria L.A., Milievskaya E.B., Pryanishnikov V.V., Yurlov I.A. Cardiovascular Surgery – 2020. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2021. — p. 294 (in Russ.).

28. Bockeria L.A., Milievskaya E.B., Pryanishnikov V.V., Yurlov I.A., Kudzoeva Z.F. Cardiovascular Surgery – 2021. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2022. — p. 294 (in Russ.).

29. Bockeria L.A., Milievskaya E.B., Pryanishnikov V.V., Yurlov I.A. Cardiovascular Surgery – 2022. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2023. — p. 344 (in Russ.).

30. Bockeria L.A., Milievskaya E.B., Pryanishnikov V.V., Yurlov I.A. Cardiovascular Surgery – 2023. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow; 2024. — p. 368 (in Russ.).

31. Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, Carapetis J, Chen M, Enriquez-Sarano M, Zühlke L, Prendergast BD. Global epidemiology of valvular heart disease. Nat Rev Cardiol. 2021 Dec;18(12):853-864. doi: 10.1038/s41569-021-00570-z. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34172950.

32. Shah SMI, Bin Zafar MD, Yasmin F, Ghazi EM, Jatoi HN, Jawed A, Nadeem A, Khan Z, Anas Z, Siddiqui SA. Exploring the impact of the COVID-19 pandemic on cardiac surgical services: A scoping review. J Card Surg. 2021 Sep;36(9):3354-3363. doi: 10.1111/jocs.15746. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34137067; PMCID: PMC8447444.

33. Bonalumi G, di Mauro M, Garatti A, Barili F, Gerosa G, Parolari A; Italian Society for Cardiac Surgery Task Force on COVID-19 Pandemic. The COVID-19 outbreak and its impact on

hospitals in Italy: the model of cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Jun 1;57(6):1025-1028. doi: 10.1093/ejcts/ezaa151. PMID: 32301984; PMCID: PMC7184374.

34. COVIDSurg Collaborative. Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans. Br J Surg. 2020 Oct;107(11):1440-1449. doi: 10.1002/bjs.11746. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32395848; PMCID: PMC7272903.

35. Kuzmina O.K., Stasev A.N., Dvadtsatov I.V., Blinova A.V., Osintsev E.S., Evtushenko A.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Comparative analysis of mitral valve repair and replacement using biological prosthesis in elderly patients (PSM method). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(2): 50-59. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-2-50-59

36. Dvadtsatov I.V., Evtushenko A.V., Kuzmina O.K., Barbarash L.S. Comparative analysis of mid-term outcomes of Rigid and NeoRing support rings in mitral regurgitation surgery: a prospective randomized trial. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(4): 62-71. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-62-71

37. Thyregod HGH, Jørgensen TH, Ihlemann N, Steinbrüchel DA, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, De Backer O, Olsen PS, Søndergaard L. Transcatheter or surgical aortic valve implantation: 10-year outcomes of the NOTION trial. Eur Heart J. 2024 Apr 1;45(13):1116-1124. doi: 10.1093/eurheartj/ehae043. PMID: 38321820; PMCID: PMC10984572.

38. Lodo V, Italiano EG, Weltert L, Zingarelli E, Pietropaolo C, Buono G, Centofanti P. Transcatheter aortic valve implantation versus surgery in low-risk patients: in-hospital and mid-term outcomes. Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg. 2025 May 6;40(5):ivaf103. doi: 10.1093/icvts/ivaf103. PMID: 40293726; PMCID: PMC12085224.

39. Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Kolesnikov A.Yu., Ganyukov I.V. Transcatheter aortic valve replacement: from idea to implementation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 152-164. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-152-164

40. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, Woo YJ. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1847-1857. doi: 10.1056/NEJMoa1613792. PMID: 29117490; PMCID: PMC9856242.

41. Gammie JS, Sheng S, Griffith BP, Peterson ED, Rankin JS, O'Brien SM, Brown JM. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. Ann Thorac Surg. 2009 May;87(5):1431-7; discussion 1437-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.01.064. PMID: 19379881.

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

43. Bowdish ME, Mehaffey JH, Chang SC, O'Gara PT, Mack MJ, Goldstone AB, Chikwe J, Gillinov AM, Wu C, Fontana GP, Bavaria JE, Malaisrie CS, Kaneko T, Sultan IS, Wyler von Ballmoos MC, Harrington KB, Jacobs JP, Thourani VH, Szeto WY, Sabik JF, Habib RH, Badhwar V. Bioprosthetic vs Mechanical Aortic Valve Replacement in Patients 40 to 75 Years of Age. J Am Coll Cardiol. 2025 Apr 1;85(12):1289-1298. doi: 10.1016/j.jacc.2025.01.013. Epub 2025 Jan 25. PMID: 40139884.

44. Bockeria L.A., Milievskaya E.B., Stupakov I.N., Golubev N.A., Pryanishnikov V.V. Surgical treatment of acquired heart defects in Russian Federation (1996–2020). Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2021; 63 (6): 485–503 (in Russ.). doi: 10.24022/0236-2791- 2021-63-6-485-50349

45. https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/23141-0101/table-toolbar (date of request: 05.12.2025)

46. https://nationsgeo.com/population/europe/de/(date of request: 05.12.2025)

47. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, Deeb GM, Thourani VH, Cohen DJ, Desai N, Kirtane AJ, Fitzgerald S, Michaels J, Krohn C, Masoudi FA, Brindis RG, Bavaria JE. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2020 Nov 24;76(21):2492-2516. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.595. PMID: 33213729.

48. Beckmann A, Meyer R, Eberhardt J, Gummert J, Falk V. German Heart Surgery Report 2023: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg. 2024 Aug;72(5):329-345. doi: 10.1055/s-0044-1787853. Epub 2024 Jul 30. PMID: 39079552.

49. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. N Engl J Med. 2017;377(19):1847-1857. doi: 10.1056/NEJMoa1613792

50. Bowdish ME, Mehaffey JH, Chang SC, et al. Bioprosthetic vs Mechanical Aortic Valve Replacement in Patients 40 to 75 Years of Age. J Am Coll Cardiol. 2025;85(12):1289-1298. doi: 10.1016/j.jacc.2025.01.013

51. Björn R, Lehto J, Malmberg M, Anttila V, Airaksinen KEJ, Gunn J, Kiviniemi T. An-tithrombotic Medication and Major Complications After Mechanical Aortic Valve Replacement. Am J Cardiol. 2023 Oct 1;204:185-194. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.07.097. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37544143.

52. Bavaria JE, Griffith B, Heimansohn DA, Rozanski J, Johnston DR, Bartus K, Girardi LN, Beaver T, Takayama H, Mumtaz MA, Rosengart TK, Starnes V, Timek TA, Boateng P, Ryan W, Cornwell LD, Blackstone EH, Borger MA, Pibarot P, Thourani VH, Svensson LG, Puskas JD; COMMENCE Trial Investigators. Five-year Outcomes of the COMMENCE Trial Investigating Aortic Valve Replacement With RESILIA Tissue. Ann Thorac Surg. 2023 Jun;115(6):1429-1436. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.12.058. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35065065.

53. Kudryavtseva Yu.A., Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu., Antonova L.V., Senokosova E.A., Ponasenko A.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Biological prostheses for cardiovascular surgery – a half-century history and development prospects. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 196-210. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-196-210

54. Krishnaswamy A., Yun J., et al. Five-Year Outcomes of Valve-in-Valve TAVR Versus Native Valve TAVR: Analysis from the STS/ACC TVT Registry // JACC: Cardiovascular Interventions. – 2025. – Vol. 18 (16). – P. 1989-2000.

55. Hans Gustav Hørsted Thyregod, Troels Højsgaard Jørgensen, Nikolaj Ihlemann, Daniel Andreas Steinbrüchel, Henrik Nissen, Bo Juel Kjeldsen, Petur Petursson, Ole De Backer, Peter Skov Olsen, Lars Søndergaard, Transcatheter or surgical aortic valve implantation: 10-year out-comes of the NOTION trial, European Heart Journal, Volume 45, Issue 13, 1 April 2024, Pages 1116–1124, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae043

56. Barbarash OL, Lyapina IN. Current trends in organizing the care for patients with acquired heart valve disease. Russian Cardiology Bulletin. 2024;19(4-1):5–12. (In Russ.). doi: 10.17116/Cardiobulletin2024190415

Для цитирования: *Кузьмина О.К., Садовников Е.Е., Осинцев Е.С., Органова Е.С., Блинова А.В., Сотников А.В., Стасев А.Н., Барбараш О.Л. Динамика хирургических вмешательств при приобретенных пороках сердца в Российской Федерации (в период 2004–2023 гг.). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 72-84. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-72-84*

To cite: *Kuzmina O.K., Sadovnikov E.E., Osintsev E.S., Organova E.S., Blinova A.V., Sotnikov A.V., Stasev A.N., Barbarash O.L. Dynamics of surgical interventions in valvular heart deseases in the russian federation (in the period 2004 – 2023). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 72-84. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-72-84*

УДК 57.083.34:611.1
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-85-95

ORIGINAL STUDIES

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ АНТИТЕЛ ЧЕЛОВЕКА В ОЦЕНКЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ, ПРОШЕДШИХ ПРЕКЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ НА ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ

Е.А. Торгунакова, Е.А. Сенокосова, Е.О. Кривкина, М.Ю. Ханова, М.С. Коломеец, 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

Основные положения

• Разработаны мультиплексные панели иммунофлуоресцентной визуализации для мониторинга ремоделирования тканеинженерных сосудистых протезов у павианов с применением человек-специфических антител.

• С помощью сканирующей лазерной микроскопии подтверждено, что антитела позволяют детектировать ключевые элементы новообразованной сосудистой ткани спустя 6 месяцев после имплантации протезов в бедренные артерии павианов. Среди выявленных элементов – эндотелиальные клетки, внеклеточный матрикс, гладкомышечноподобные и фибробластоподобные клетки.

• Ремоделированная ткань, сформированная на основе ТСП, по многим параметрам схожа с нативной сосудистой стенкой. Это подтверждает эффективность разработанных панелей для преклинических испытаний и расширяет возможности детекции процессов ремоделирования у моделей павианов.

Цель	Разработка панелей иммунофлуоресцентного исследования на основе человек-специфических антител для возможности расширения детекции ремоделирования тканеинженерных конструкций в ходе преклинических испытаний на модели павианов.
Материалы и методы	Выполнена сравнительная оценка чувствительности иммунофлуоресцентных антител на образцах интактных внутренних грудных артерий человека и образцах эксплантированных тканеинженерных сосудистых протезов (ТСП), имплантированных в бедренные артерии павианов на 6 месяцев. Доказана таргетность человек-специфических антител CD31, vWF, Coll IV, α-SMA и Vimentin в отношении павианов. Разработаны панели флуоресцентной визуализации ремоделирования ТСП. Интенсивность флуоресценции оценивали с помощью сканирующей лазерной микроскопии. Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad Prism 8.
Результаты	Доказано, что использование человек-специфических антител CD31, vWF, Coll IV, α-SMA и виментин позволило детектировать следующие элементы новообразованной сосудистой ткани, сформированных на основе ТСП спустя 6 месяцев после их имплантации в бедренные артерии павианов: эндотелиальные клетки, внеклеточный матрикс, гладкомышечноподобные и фибробластоподобные клетки.
Заключение	Разработанные мультиплексные панели иммунофлуоресцентной визуализации отразили основные признаки ремоделирования ТСП у павианов, по многим параметрам схожей с нативной сосудистой стенкой, что подтверждает их эффективность для мониторинга формирования новообразованной сосудистой ткани.

Ключевые слова Тканеинженерные сосудистые протезы • Конфокальная микроскопия • Иммунофлуоресценция • Тестирование антител • Таргетность

Поступила в редакцию: *27.01.2026;* ***поступила после доработки:*** *06.03.2025;* ***принята к печати:*** *08.04.2026*

Для корреспонденции: *Евгения Александровна Торгунакова, evgeniyatorgunakova@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Evgeniya A. Torgunakova, evgeniyatorgunakova@mail.ru, address: 6, Academician L.S. Barbarash Boulevard, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

EFFECTIVENESS OF HUMAN FLUORESCENT ANTIBODIES IN EVALUATING THE REMODELING OF TISSUE-ENGINEERED CONSTRUCTS HAVING UNDERGONE PRECLINICAL TESTING IN AN ANIMAL MODEL

E.A. Torgunakova, E.A. Senokosova, E.O. Krivkina, M.Yu. Khanova, M.S. Kolomeets, 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

• Multiplex immunofluorescence imaging panels have been developed for monitoring the remodeling of tissue-engineered vascular prostheses in baboons using human-specific antibodies.

• Scanning laser microscopy has confirmed that antibodies can detect key elements of newly formed vascular tissue 6 months after implantation of prostheses into the femoral arteries of baboons. The identified elements include endothelial cells, extracellular matrix, smooth muscle–like and fibroblast-like cells.

• The remodeled tissue formed on the basis of TSP is similar in many respects to the native vascular wall. This confirms the effectiveness of the developed panels for preclinical testing and expands the possibilities of detecting remodeling processes in baboon models.

Aim	To develop immunofluorescence assay panels based on human-specific antibodies to enable the detection of tissue-engineered construct remodeling during preclinical trials in baboon models.
Methods	A comparative assessment of the sensitivity of immunofluorescent antibodies was performed using samples of intact human internal mammary artery and explanted tissue-engineered vascular prostheses implanted into the femoral arteries of baboon for six months. The cross-reactivity and targeting capability of human antibodies against CD31, vWF, collagen IV, α-smooth muscle actin, and vimentin were demonstrated in relation to baboon tissues. Immunofluorescence visualization panels for assessing the remodeling of tissue-engineered vascular prostheses were developed. Fluorescence intensity was evaluated using scanning laser microscopy. Fluorescence intensity was assessed using scanning laser microscopy. Statistical data processing was performed using GraphPad Prism 8.
Results	It was demonstrated that the use of human antibodies against CD31, vWF, collagen IV, α-smooth muscle actin, and vimentin enabled the detection of key components of newly formed vascular tissue six months after implantation of tissue-engineered vascular prostheses into the femoral arteries of baboons, including endothelial cells, extracellular matrix, smooth muscle–like cells, and fibroblast-like cells.
Conclusion	The developed multiplex immunofluorescence imaging panels reflected the main features of tissue-engineered construct remodeling in primates, which is similar to the native vascular wall in many parameters, confirming their effectiveness for monitoring the formation of newly formed vascular tissue.

Keywords	Tissue-engineered vascular prostheses • Confocal microscopy • Immunofluorescence • Antibody validation • Targeting

Received: *27.01.2026;* ***received in revised form:*** *06.03.2026;* ***accepted:*** *08.04.2026*

Список сокращений

БА	– бедренная артерия	КМ	– конфокальная микроскопия
ВГА	– внутренняя грудная артерия	ТСП	– тканеинженерный сосудистый протез

Введение

Иммунофлуоресцентный анализ имеет большое значение в детекции тканеобразования на искусственных носителях, особенно при разработке тканеинженерных сосудистых протезов (ТСП), способных к ремоделированию [1]. В этой связи становится необходимым создание комплексной панели иммунофлуоресцентных маркеров для выявления клеточных элементов и белковых структур, определяющих процессы ремоделирования. Выбор адекватной животной модели является критически важным для преклинической оценки биосовместимости

и долгосрочной эффективности разрабатываемых медицинских изделий. Хотя мелкие животные модели, такие как крысы и мыши, широко используются, они не всегда адекватно отражают физиологические и иммунологические особенности человека. В этом ключе использование овец и нечеловекообразных приматов предпочтительнее вследствие большей схожести анатомии, обмена веществ и гемостазиологического профиля с человеком [2, 3].

При этом доклинические испытания прототипов медицинских изделий на обезьянах занимают примерно 1% от всех исследований на животных. Но именно этот процент работ позволил совершить ряд крупных открытий, спасти жизнь, сохранить здоровье миллионам людей и открыть перспективу успешной профилактики и лечения многих заболеваний [2]. Приматы демонстрируют значительное сходство с человеком с точки зрения физиологии сердечно-сосудистой системы и механизмов тромбообразования, а также высокую предрасположенность к развитию атеросклероза [4–6]. Показатели крови и реактивность у человека и приматов также очень схожи [7]. Нечеловекообразные обезьяны, такие как бабуины, обладают значительным преимуществом в плане большей доступности клеточных маркеров, неинвазивных технологий визуализации, методов оценки тромбоза и ограниченной фиброзной инкапсуляции по сравнению с другими моделями крупных животных. Таким образом, эксперименты на приматах значительно сложнее, чем опыты на классических лабораторных животных – мышах, крысах, кроликах, морских свинках, и, безусловно, дороже. Но в силу чрезвычайной информативности альтернативы им нет [2].

Иммунофлуоресценция – метод, основанный на применении антител, конъюгированных с флуорофорами. Целью данного метода является обнаружение клеточных и внеклеточных структур, а также белков интереса в исследуемых биологических образцах. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия – усовершенствованный вариант флуоресцентной микроскопии, который обеспечивает высокое оптическое разрешение и возможность трехмерной реконструкции тканей за счет подавления расфокусированного света. Применение конфокальной микроскопии (КМ) особенно полезно при анализе многослойных образцов или структур с выраженной пространственной архитектурой, какими являются сосудистые протезы.

Информация, полученная с помощью вышеуказанных методов, используется для комплексной оценки тканеинженерных конструкций. Флуоресцентные технологии в данной области можно рассматривать как универсальные инструменты, позволяющие затронуть несколько видов анализа: морфологический, функциональный и молекулярный. Их совокупное применение формирует комплексное представление о процессе формирования новообразованной ткани.

Таргет и таргетность в иммунофлуоресцентном окрашивании

Иммунофлуоресценция основана на высокоаффинном связывании антител с молекулами-мишенями, что обеспечивает избирательную визуализацию заданных структур в клетках и тканях [8]. Таргет (мишень) в данном контексте – это конкретный белок или другой клеточный компонент (например, CD31, виментин, β-актин), для которого выбраны антитела с известным эпитопом [9, 10]. Эпитоп представляет собой уникальный участок антигена, комплементарный вариабельному участку антитела, и именно он задает молекулярную специфичность взаимодействия. Таргетность отражает способность антител связываться исключительно со своим эпитопом при минимальном фоновом связывании. Высокая таргетность критична для точной локализации флуоресцентного сигнала и предотвращения ложноположительных результатов, особенно при изучении субклеточных структур и белковых комплексов [11].

При этом даже при высокой таргетности возможны ложные сигналы из-за остаточного связывания вторичных антител, поэтому протоколы включают тщательное титрование концентраций реагентов и дополнительные промывки буфером с детергентом, минимизируя фон и сохраняя четкое окрашивание без сигнала в ядре или мембране. Корректное определение мишени и обеспечение высокой таргетности антител являются центральными факторами, гарантирующими воспроизводимость и достоверность результатов иммунофлуоресцентного анализа.

Применение КМ для оценки структуры и функциональности тканевых конструкций

КМ – один из наиболее широко используемых методов получения изображений высокого разрешения в тканевой инженерии [12]. Введение пространственного отверстия (пинхола) в конфокальной плоскости перед детектором позволяет устранить расфокусированный свет от образца, что приводит к значительному улучшению осевого разрешения по сравнению с обычным широкопольным микроскопом [13].

КМ имеет два основных режима – конфокальная отражательная (Confocal Reflection Microscopy, CRM) и конфокальная флуоресцентная (CFM). CRM фиксирует данные о клетках в трех измерениях за конкретное время. В отражательной КМ изображение формируется за счет эластично рассеянного света, поэтому метод не требует введения красителей, минимизирует подготовку образца и особенно подходит для безметочного исследования внеклеточного матрикса. [10]. Например, волокна коллагена дают сильный сигнал обратного рассея-

ния, за счет чего можно получать высококонтрастные трехмерные карты их структуры и длительно отслеживать ремоделирование тканеинженерных конструктов [14]. В флуоресцентном режиме точечное лазерное возбуждение в сочетании с пинхолом обеспечивает субмикронное оптическое сечение, что позволяет визуализировать метки конкретных молекул или клеток, реконструировать 3-D распределение жизнеспособности, экспрессии маркеров и миграции в объемных каркасах [15, 16]. Высокое пространственное разрешение обоих режимов делает их востребованными в механобиологии: миниатюрные устройства для осевой или сдвиговой нагрузки интегрируются в конфокальную ячейку, исследователи наблюдают деформацию волокон внеклеточного матрикса и динамику цитоскелета клеток под механическим воздействием, количественно определяя модуль упругости биоматериалов [17]. Одновременная съемка в отражательной КМ (для структуры матрикса) и флуоресцентной КМ (для клеточных маркеров) дает целостное представление о взаимосвязи «клетка – каркас», что критически важно при разработке и оценке тканеинженерных конструкций [18].

Подбор оптимальной экспериментальной модели для испытаний ТСП – сложная задача, требующей получения данных, максимально сопоставимых с физиологическими характеристиками человека. Для тестирования ТСП в качестве модели для оценки потенциальных рисков протеза был выбран Papio hamadryas (павиан), крупнейший примат, доступный в российских питомниках [19]. Физиологическое сходство между павианами и людьми, особенно в метаболизме и гемостазиологическом профиле, послужило важным обоснованием этого выбора. Новизна настоящей работы заключается в оценке применимости человек-специфических антител на ремоделированных после имплантации ТСП тканях нечеловекообразных приматов, в частности павианов. Используемая в настоящем исследовании панель исходно не была рассчитана на данный биологический материал. Антитела имели прописанную реактивность к человеку, а одно из которых, к африканской зеленой макаке. Возможность прямого сопоставления гистологических и иммуногистохимических особенностей тканей человека и приматов в рутинной практике крайне ограничена. С учетом того, что доклинические исследования на павианах остаются единичными в мировой литературе, методические работы такого рода представляют особый интерес.

Цель настоящего исследования – разработка панелей иммунофлуоресцентного исследования на основе человек-специфических антител для возможности расширения детекции ремоделирования тканеинженерных конструкций в ходе преклинических испытаний на модели павианов.

Материалы и методы

Гистологическое исследование

Эксплантированные образцы ТСП (Подробная технология изготовления ТСП, включая состав полимерного каркаса, была ранее опубликована нами в другой работе(19)), имплантированных в бедренные артерии (БА) павианов на 6 месяцев, фрагменты интактных контрлатеральных БА павианов и участки внутренней грудной артерии (ВГА) человека, забранные во время проведения аортокоронарного шунтирования с предварительным подписанием пациентами добровольного информированного согласия, фиксировали в 10% забуференном формалине (B06-001/M, BioVitrum, Novosibirsk, Russia,) в течение 24 часов, затем промывали проточной водопроводной водой для удаления фиксирующего раствора и обезвоживания в IsoPrep (06-002/M, BioVitrum, Novosibirsk, Russia), оставляли в последней порции на ночь. Затем пропитывали образцы 3 порциями парафина при 56 °C в течение 60 минут в каждой порции. Пропитанные образцы заливали ГИСТОМИКСОМ (247, BioVitrum, Novosibirsk, Russia). Далее изготавливали срезы толщиной 8 мкм с помощью микротома (HM 325, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA), помещали в термостат и сушили в течение ночи при 37 °C. После полного высыхания образцы депарафинизировали в 3 порциях о-ксилола (103118, JSC LENREACTIV, Russia, Saint-Petersburg) в течение 1–2 мин и дегидратировали в 3 порциях 96 % спирта в течение 1–2 мин. Далее депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Срезы окрашивали Гематоксилином Гарриса (05–004, BioVitrum, Russia, Novosibirsk) в течение 15–20 минут, с дальнейшей промывкой в воде до 10 минут. Далее на срезы наносили несколько капель эозина (05–011/L, BioVitrum, Russia, Novosibirsk) на 30 секунд и промывали в воде. После срезы помещали в 96 % спирт. Просветление срезов проводили в о-ксилоле несколько минут с его дальнейшим удалением. На последнем этапе срезы заключали в монтирующую среду Витрогель (12–005, BioVitrum, Russia, Novosibirsk) и исследовали методом световой микроскопии с использованием микроскопа AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany) при увеличении объективов: ×10, ×20.

Методика вычисления интенсивности флуоресценции

Данный протокол был разработан для оценки интенсивности флуоресценции (Mean Fluorescence Intensity, MFI) на изображениях, полученных с использованием КМ. Для вы-полнения измерений использовали программное обеспечение ImageJ, в котором проводи-ли анализ флуоресцентных изображений в формате RGB. Перед началом анализа изобра-жение загружали в программу через меню.

Для анализа каждое изображение разделили на каналы RGB: Image > Color > Split Channels, что привело к созданию трех отдельных изображений для каждого канала: красного (red), зеленого (green) и синего (blue). В меню Analyze > Set Measurements выбирали параметр Mean gray value, который позволил полу-чить среднюю интенсивность пикселей на всем изображении. После использовали ко-манду Analyze > Measure, чтобы получить значения интенсивности для каждого канала. Эти значения отражали среднюю яркость флуоресцентного сигнала, что помогло количе-ственно оценить распределение флуоресценции в исследуемых образцах. Для дальнейше-го анализа было вычислено соотношение интенсивности между различными каналами. Точность и воспроизводимость измерений были получены за счет выбора единообразных параметров съемки и калибровки изображений.

Иммунофлуоресцентное исследование

Для сравнительного иммунофлуоресцентного исследования эксплантированных образцов ТСП, интактной БА павиана и ВГА человека с помощью криотома (Microm HM 525, Thermo Scientific) были изготовлены криосрезы толщиной 8 мкм. Полученные препараты фиксировали в 4% растворе параформальдегида в течение 10 мин, после чего проводили блокировку неспецифического связывания 1% раствором бычьего сывороточного альбумина в течение 1 часа при комнатной температуре. Далее срезы инкубировали с первичными антителами к CD31 (Abcam, ab28364, rabbit polyclonal), vWF (Abcam, ab8822, FITC-conjugated sheep polyclonal, Великобритания), Vimentin (Abcam, ab92547, clone EPR3776, rabbit monoclonal, Великобритания), α-SMA (Abcam, ab7817, clone 1A4, mouse monoclonal, Великобритания), Collagen I (Abcam, ab6308, clone COL-1, mouse monoclonal, Великобритания) и Collagen IV (Abcam, ab6586, rabbit polyclonal, Великобритания).

Для Vimentin использовали разведение 1:200; для α-SMA – 1:1000; для Collagen I и IV – 1:200; для FITC-конъюгированного vWF ab8822 – 1:100. Для CD31 использовали разведение 1:20.

Инкубацию с первичными антителами проводили при 4 °C в течение ночи во влажной камере. После промывок в фосфатно-солевом буфере с детергентом Tween 0,1% срезы инкубировали с вторичными антителами осла к IgG мыши, конъюгированными с Alexa Fluor 488-conjugated (A21202, Thermo Fisher, США) и антителами осла к IgG кролика, конъюгированными с Alexa Fluor 555-conjugated (A31572, Thermo Fisher Scientific, США) в рабочем разведении 1:500 в течение 2 часов при комнатной температуре в темноте. Для ab8822, представляющего собой уже FITC-конъюгированное антитело, стадия со вторичным антителом не требовалась.

Для контрастирования ядер клеток образцы инкубировали с красителем DAPI (10 мкг/мл, Sigma-Aldrich, США) в течение 40 минут. Для избавления от автофлюоресценции окрашенные срезы обрабатывали Autofluorescence Eliminator Reagent (Millipore, США) по методике производителя. Завершающим этапом препараты заключали под покровное стекло с использованием монтирующей среды ProLong (Thermo Fisher, США). Препараты анализировали на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе LSM 700 (Carl Zeiss, Германия). Конфокальную съемку выполняли при фиксированных параметрах детекции для всех сравниваемых образцов. Z-stack формировали из 4 оптических срезов с шагом 2,0 мкм. Размер пинхола устанавливали на уровне 1 AU. Мощность лазерного излучения, коэффициент усиления детектора и offset подбирали на препаратах отрицательного контроля, после чего не изменяли в пределах одной серии для исключения систематической ошибки при сравнении интенсивности флуоресценции.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов выполняли в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Результаты оценки интенсивности флуоресценции для контрольной и экспериментальной групп представлены в виде столбчатых диаграмм. Для статистического анализа использовался t-критерий Стьюдента, с учетом стандартного отклонения для каждого условия.

Результаты

Результаты сравнительного гистологического исследования

На основании результатов гистологического исследования эксплантированных проходимых сосудистых протезов выявлено, что спустя 6 месяцев имплантации ТСП в БА павианов, полимерные каркасы протезов подверглись незначительной деградации, выступив основой для формирования новообразованной трехслойной сосудистой ткани толщиной, соответствующей нативному сосуду (неоинтима, медия и адвентиция): 1 130,3 мкм. Неоинтима была сформирована толщиной 192,9 (138,4; 258,1) мкм, а неоадвентиция – толщиной 233,2 (188,1; 510,4) мкм. Сформировалась неомедиа в совокупности с полимерным каркасом толщиной 704,2 (509,9; 856,3) мкм. Признаки воспаления и кальцификации стенки проходимых протезов отсутствовали.

При сравнительной оценке морфологии интактной БА павиана и ВГА человека продемонстрировано выраженное структурное сходство между исследуемыми артериями (рис. 1). В обоих случаях хорошо различимы слои сосудистой стенки: интимальный, медийный и адвентициальный. Отмечается

наличие компактного слоя гладкомышечных клеток в медии, типичного для артерий мышечного типа, а также однородная структура интимы без признаков гиперплазии или воспалительного инфильтрата. Адвентиция представлена рыхлой соединительной тканью с единичными клеточными элементами.

Подтверждение таргентности флуоресцентных человек-специфических антител к павиану

Для подтверждения таргетности антител нами была выбрана методика количественной оценки интенсивности флуоресценции. Для каждого маркера измеряли среднюю яркость в стандартизованных областях интереса, вычитали фоновое свечение из контрольных срезов без первичного антитела, а полученные значения сопоставляли между сериями экспериментов. В результате оценки таргетности флуоресцентных антител было проведено сравнение интенсивности флуоресценции для различных таргетов, включая vWF/CD31, α-SMA/виментин и Coll IV/Coll I, в образцах ткани павиана и человека (рис. 2).

Наибольшую таргетную контрастность показали антитела против виментина, α-SMA и vWF, где разница интенсивности флуоресценции была значительно высокой между исследуемыми образцами. Антитела против коллагена IV и CD31 демонстрируют стабильную таргетность, с сопоставимыми уровнями сигнала в образцах ВГА и БА. В то же время, антитела против коллагена I показали низкую таргетность ткани павиана, что проявлялось минимальной интенсивностью флуоресцентного сигнала и, вероятно, связано с ограниченной перекрестной реактивностью по сравнению с образцами ВГА.

Иммунофлуоресцентные панели для анализа сосудистых протезов

Для анализа ремоделирования ТСП были разработаны и использованы три панели антител, визуализированные методом КМ:

1. CD31 и фактор Виллебранда (vWF)
2. Коллаген I (Coll I) и коллаген IV (Coll IV)
3. α-актин гладких мышц (α-SMA) и виментин (vimentin)

Качественный анализ фокусировался на распределении маркеров, их колокализации и морфологических паттернах.

Панель 1: CD31 и vWF – оценка эндотелиального слоя

На внутренней поверхности ремоделированных ТСП выявлено формирование непрерывного слоя $CD31^+$ клеток вдоль просвета, что свидетельствует об успешной эндотелизации (рис. 3). Стоит отметить, что интактная БА павиана не имела столь качественной эндотелизации.

Панель 2: Coll I и Coll IV – анализ внеклеточного матрикса

Coll IV типа в качестве базальной мембраны на поверхности неоинтимы присутствовал во всех

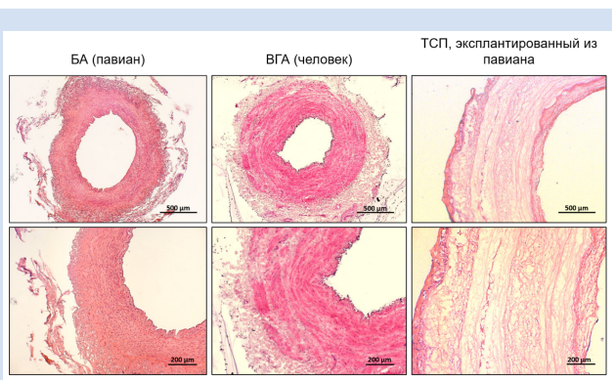


Рисунок 1. Результаты гистологического исследования БА павиана, ВГА человека и ТСП, эксплантированного из павиана. Линейка = 500 мкм и 200 мкм для изображений гематоксилин и эозин

Примечание: *БА – бедренная артерия; ВГА – внутренняя грудная артерия; ТСП – тканеинженерный сосудистый протез.*

Figure 1. Results of histological examination of the baboon femoral artery (FA), human internal mammary artery (IMA), and tissue-engineered vascular prosthesis (TEVP) explanted from a baboon. Scale bar = 500 µm and 200 µm for hematoxylin and eosin images

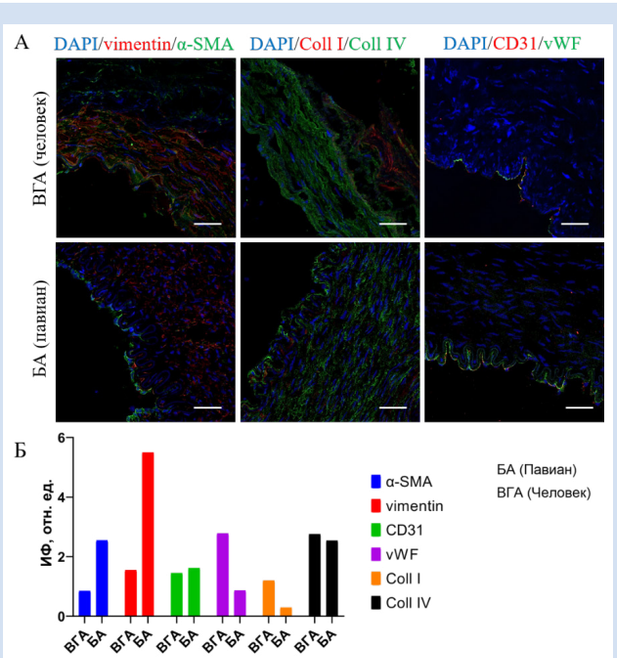


Рисунок 2. Результаты оценки интенсивности флуоресценции БА павиана и ВГА человека при иммунофлуоресцентной окраске антителами: *А.* КМ образцов, окрашенных иммунофлуоресцентными человек-специфическими антителами против маркеров α-SMA/виментин, Coll IV/Coll I и CD31/vWF, ядра клеток окрашены DAPI, линейка = 50 мкм. *В.* Сравнительный анализ интенсивности флуоресценции для различных таргетных молекул между артериями павиана и человека

Примечание: *БА – бедренная артерия; ВГА – внутренняя грудная артерия.*

Figure 2. Results of fluorescence intensity assessment of the baboon femoral artery (FA), human internal mammary artery (IMA) using immunofluorescence staining with human-specific antibodies: *A.* Confocal microscopy of samples stained with immunofluorescent human antibodies against α-SMA/vimentin, Coll IV/Coll I, and CD31/vWF markers, Scale bar = 50 µm. *B.* Comparative analysis of fluorescence intensity for different target molecules between baboon and human arteries

проходимых протезах, также его наличие зафиксировано в неоадвентиции. Coll I экспрессировался на участках с разной интенсивностью в неоинтиме и неоадвентиции (рис. 4).

Панель 3: α-SMA и виментин

На поверхности неоинтимы со стороны просвета проходимых протезов спустя 6 месяцев имплантации обнаружены клетки, в которых присутствовал виментин, распределение экспрессии данного маркера было схоже с нативной артерией (рис. 5). Толща неоинтимы проходимых протезов также содержала виментин в умеренном количестве и α-SMA.

Таким образом, полученные результаты подтверждают применимость разработанных панелей на основе человек-специфических флуоресцентных антител для комплексной оценки ремоделирования ТСП, протестированных на модели павиана. Применение оптимизированных маркеров в составе трех разработанных панелей позволило получить воспроизводимые и информативные данные о клеточном составе и морфофункциональных изменениях ремоделированных ТСП.

Обсуждение

Использование разработанных иммунофлуоресцентных панелей позволило провести комплексную оценку ремоделирования ТСП. Такой подход по сравнению с анализом отдельных маркеров одновременно дает информацию о структурной организации, функциональной зрелости и степени интеграции новообразованной ткани в зоне имплантации. Это особенно важно для ТСП, поскольку успешность их ремоделирования определяется не только присутствием клеток в стенке конструкции, но и формированием организованного эндотелиального слоя, внеклеточного матрикса и клеточных элементов, обеспечивающих механическую и функциональную состоятельность неоткани. Использование мультиплексных панелей позволяет более полно охарактеризовать процессы, лежащие в основе интеграции протеза *in vivo*.

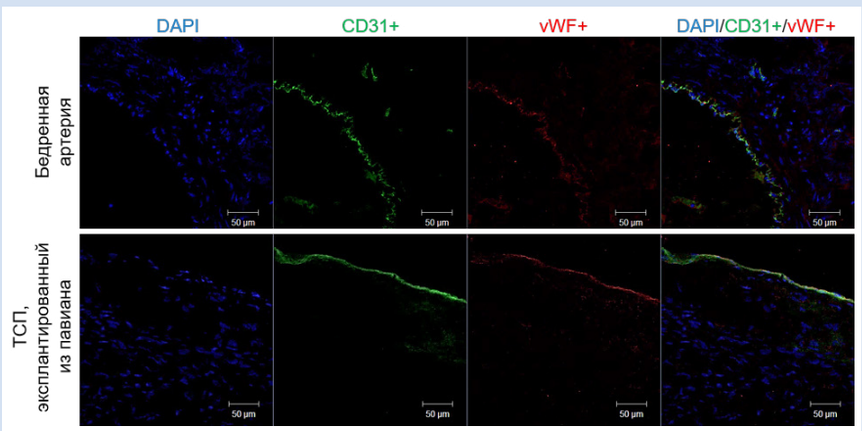


Рисунок 3. Сравнительные результаты иммунофлуоресцентного исследования эксплантированного из павиана ТСП и БА павиана на маркеры зрелых эндотелиальных клеток CD31 (красное свечение) и фактор Виллебранда vWF (зеленое свечение), ядра клеток окрашены DAPI (синее свечение). Линейка = 50 мкм

Figure 3. Comparative results of immunofluorescence examination of tissue-engineered vascular prosthesis and femoral artery explanted from baboons for markers of mature endothelial cells $CD31^+$ (red light) and Willebrand factor vWF (green light), nuclear cells stained with DAPI (blue light). Scale bar = 50 µm

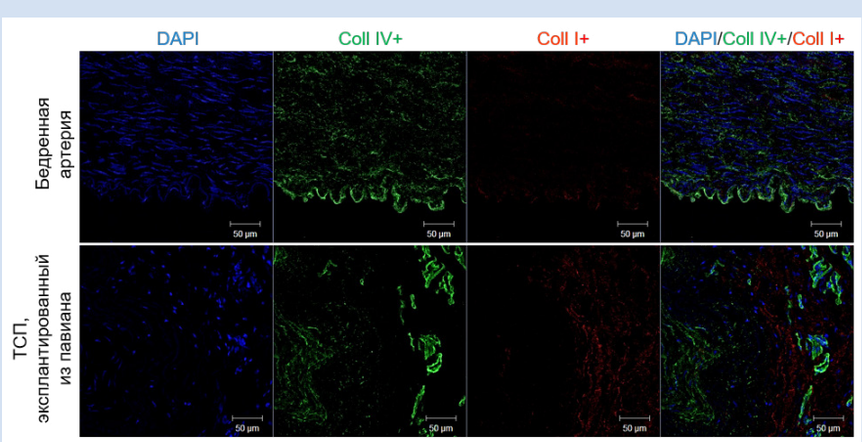


Рисунок 4. Сравнительные результаты иммунофлуоресцентного исследования эксплантированного из павиана ТСП и БА павиана на маркеры коллагена I типа (красное свечение) и коллагена IV типа (зеленое свечение), ядра клеток окрашены DAPI (синее свечение). Линейка = 100 мкм

Figure 4. Comparative results of immunofluorescence examination of tissue-engineered vascular prosthesis and femoral artery explanted from baboons for markers of type I collagen (red light) and type IV collagen (green light), nuclear cells stained with DAPI (blue light). Scale bar = 50 µm

Эндотелиальная панель (CD31/vWF) оказалась информативной не только для обнаружения эндотелиального слоя в ТСП, но и для оценки его функционального состояния: колокализация этих маркеров свидетельствует о зрелости эндотелиального слоя, а локальные зоны повышенного сигнала vWF^+ могут отражать реакцию эндотелия на физиологическую нагрузку [20]. Матриксная панель (Coll IV/Coll I) дополняет эту картину, предоставляя информацию о формировании базальной мембраны и адаптации внеклеточного матрикса. Сохранение структурной целостности Coll IV и распределение Coll I отражают процесс ремоделирования на границе «протез–нативная ткань», что

важно для долговременной стабильности тканеинженерной конструкции [1].

Панель α-SMA/виментин позволяет оценить функциональные характеристики сформированной неоткани, в частности степень организации гладкомышечного слоя. Совместный анализ этих маркеров помогает различить упорядоченное образование мышечных элементов и преобладание фиброзной ткани, что имеет фундаментальное значение для прогноза долговременной проходимости и механической состоятельности протеза [21]. Кроме того, такая оценка дает возможность более точно судить о направлении клеточной дифференцировки и характере тканевой перестройки в толще стенки протеза. В целом предложенные панели представляют собой информативный инструмент для комплексного анализа ремоделирования ТСП и могут быть использованы для более глубокой оценки качества их интеграции в экспериментальных моделях.

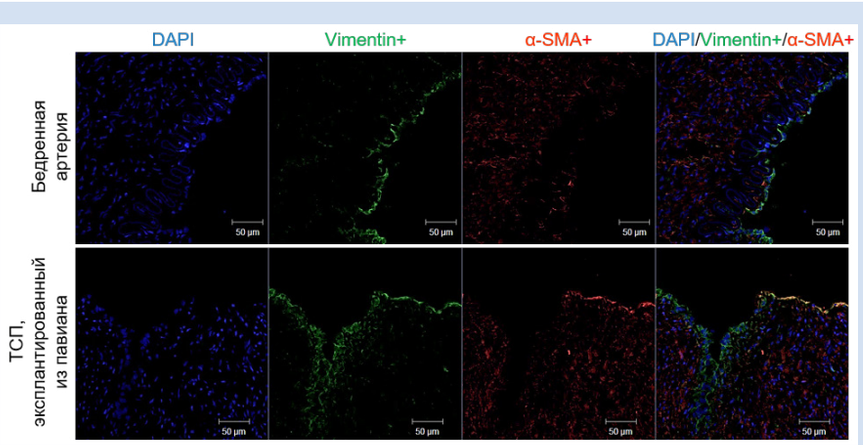


Рисунок 5. Сравнительные результаты иммунофлуоресцентного исследования эксплантированного из павиана ТСП и БА павиана на маркеры α-SMA (красное свечение) и виментин (зеленое свечение), ядра клеток окрашены DAPI (синее свечение). Линейка = 50 мкм

Figure 5. Comparative results of immunofluorescence examination of tissue-engineered vascular prosthesis and femoral artery explanted from baboons for markers α-SMA (red light) and vimentin (green light), nuclear cells stained with DAPI (blue light). Scale bar = 50 μm

Заключение

Доказана высокая таргетность человек-специфических флуоресцентных антител, направленных против ключевых клеточных маркеров и белков внеклеточного матрикса, в оценке ремоделирования ТСП, прошедших преклинические испытания на модели павиана.

Конфликт интересов

Е.А. Торгунакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.О. Кривкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Ханова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.С. Коломеец заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Миронов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

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

Информация об авторах

Торгунакова Евгения Александровна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-0683-991X

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

Author Information Form

Torgunakova Evgeniya A., Junior Researcher, Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

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

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

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

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

Коломеец Марина Сергееевна, 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

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

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

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

Kolomeets Marina S., Junior Researcher, Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-9323-8893

Mironov Andrey V., PhD, Junior Researcher at the Laboratory of Cellular Technologies, 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., MD, Leading Researcher, 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

ORIGINAL STUDIES

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. (2023). Comparison of the Patency and Regenerative Potential of Biodegradable Vascular Prostheses of Different Polymer Compositions in an Ovine Model. International Journal of Molecular Sciences, 24(10), 8540. doi:10.3390/ijms24108540

2. Лапин Б.А., Данилова И.Г. Перспективные направления экспериментального использования обезьян. Вестник Российской академии наук. 2020;90(1):40-46. doi:10.31857/S0869587320010077.

3. Bergmeister H., Podesser B.K. Preclinical In Vivo Assessment of Tissue Engineered Vascular Grafts and Selection of Appropriate Animal Models. In: Walpoth, B.H., Bergmeister, H., Bowlin, G.L., Kong, D., Rotmans, J.I., Zilla, P. (eds) Tissue-Engineered Vascular Grafts. Reference Series in Biomedical Engineering. 2020; 63-93. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-030-05336-9_5.

4. Taylor, C. B., Cox, G. E., Manalo-estrella, P., Southworth, J., Patton, D. E., & Cathcart, C. (1962). Atherosclerosis in rhesus monkeys. II. Arterial lesions associated with hypercholesteremia induced by dietary fat and cholesterol. Archives of pathology, 74, 16–34.

5. Gresham, G. A., Howard, A. N., Mcqueen, J., & Bowyer, D. E. (1965). Atherosclerosis in primates. British journal of experimental pathology, 46(1), 94–103.

6. Clarkson, T. B., Lofland, H. B., Bullock, B. C., Lehner, N. D., St Clair, R., & Prichard, R. W. (1969). Atherosclerosis in some species of New World monkeys. Annals of the New York Academy of Sciences, 162(1), 103–109. doi:10.1111/j.1749-6632.1969.tb56354.x

7. Didisheim, P., Dewanjee, M. K., Kaye, M. P., Frisk, C. S., Fass, D. N., Wahner, H. W., Tirrell, M. V., & Zollman, P. E. (1984). Nonpredictability of long-term in vivo response from short-term in vitro or ex vivo blood-material interactions. Transactions - American Society for Artificial Internal Organs, 30, 370–376.

8. Im, K., Mareninov, S., Diaz, M. F. P., & Yong, W. H. (2019). An Introduction to Performing Immunofluorescence Staining. Methods in molecular biology (Clifton, N.J.), 1897, 299–311. doi:10.1007/978-1-4939-8935-5_26

9. Wang, J., Guo, Y., Xu, D., Cui, J., Wang, Y., Su, Y., Liu, Y., Shen, Y., Jing, X., & Bai, W. (2022). The immunolocalization of cluster of differentiation 31, phalloidin and alpha smooth muscle actin on vascular network of normal and ischemic rat brain. Scientific reports, 12(1), 22288. doi:10.1038/s41598-022-26831-6

10. Saper C. B. (2009). A guide to the perplexed on the specificity of antibodies. The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society, 57(1), 1–5. doi:10.1369/jhc.2008.952770

11. How to choose and use antibodies | Abcam. https://www.abcam.com/en-us/technical-resources/guides/antibody-basics/how-to-choose-and-use-antibodies (accessed 17.12.2025) (In Engl.)

12. Smith, L. E., Smallwood, R., & Macneil, S. (2010). A comparison of imaging methodologies for 3D tissue engineering. Microscopy research and technique, 73(12), 1123–1133. doi:10.1002/jemt.20859

13. Elliott A. D. (2020). Confocal Microscopy: Principles and Modern Practices. Current protocols in cytometry, 92(1), e68. doi:10.1002/cpcy.68

14. Zhu, J., & Kaufman, L. J. (2014). Collagen I self-assembly: revealing the developing structures that generate turbidity. Biophysical journal, 106(8), 1822–1831. doi:10.1016/j.bpj.2014.03.011

15. Bardsley, K., Deegan, A. J., El Haj, A., & Yang, Y. (2017). Current State-of-the-Art 3D Tissue Models and Their Compatibility with Live Cell Imaging. Advances in experimental medicine and biology, 1035, 3–18. doi:10.1007/978-3-319-67358-5_1

16. López-Chicón, P., Riba-Tietz, T., Fariñas, O., Gelber, P. E., Casaroli-Marano, R. P., & Vilarrodona, A. (2022). A Comparative Study Using Fluorescent Confocal Microscopy and Flow Cytometry to Evaluate Chondrocyte Viability in Human Osteochondral Allografts. Bioengineering (Basel, Switzerland), 9(10), 515. doi:10.3390/bioengineering9100515

17. Poole, J. J. A., & Mostaço-Guidolin, L. B. (2021). Optical Microscopy and the Extracellular Matrix Structure: A Review. Cells, 10(7), 1760. doi:10.3390/cells10071760

18. Wu, Y., & Wagner, W. D. (2024). Syndecan-4 Functionalization Reduces the Thrombogenicity of Engineered Vascular Biomaterials. Annals of biomedical engineering, 52(7), 1873–1882. doi:10.1007/s10439-023-03199-w

19. Senokosova E.A., Krivkina E.O., Mironov A.V., Sardin E.S., Sergeeva T.Yu., Matveeva V.G., Khanova M.Yu., Torgunakova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Antonova L.V. Results of preclinical tests of small-diameter tissue engineered vascular grafts on the primate model. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4):90-103. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-4-90-103

20. Naito, Y., Williams-Fritze, M., Duncan, D. R., Church, S. N., Hibino, N., Madri, J. A., Humphrey, J. D., Shinoka, T., & Breuer, C. K. (2012). Characterization of the natural history of extracellular matrix production in tissue-engineered vascular grafts during neovessel formation. Cells, tissues, organs, 195(1-2), 60–72. doi:10.1159/000331405

21. Fayon, A., Menu, P., & El Omar, R. (2021). Cellularized small-caliber tissue-engineered vascular grafts: looking for the ultimate gold standard. NPJ Regenerative medicine, 6(1), 46. doi:10.1038/s41536-021-00155-x

REFERENCES

1. 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. (2023). Comparison of the Patency and Regenerative Potential of Biodegradable Vascular Prostheses of Different Polymer Compositions in an Ovine Model. International Journal of Molecular Sciences, 24(10), 8540. doi:10.3390/ijms24108540

2. Lapin B.A., Danilova I.G. Perspektivny`e napravleniya e`ksperimental`nogo ispol`zovaniya obez`yan. Vestnik Rossijskoj akademii nauk. 2020;90(1):40-46. doi:10.31857/S0869587320010077.

3. Bergmeister H., Podesser B.K. Preclinical In Vivo Assessment of Tissue Engineered Vascular Grafts and Selection of Appropriate Animal Models. In: Walpoth, B.H., Bergmeister, H., Bowlin, G.L., Kong, D., Rotmans, J.I., Zilla, P. (eds) Tissue-Engineered Vascular Grafts. Reference Series in Biomedical Engineering. 2020; 63-93. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-030-05336-9_5.

4. Taylor, C. B., Cox, G. E., Manalo-estrella, P., Southworth, J., Patton, D. E., & Cathcart, C. (1962). Atherosclerosis in rhesus monkeys. II. Arterial lesions associated with hypercholesteremia induced by dietary fat and cholesterol. Archives of pathology, 74, 16–34.

5. Gresham, G. A., Howard, A. N., Mcqueen, J., & Bowyer, D. E. (1965). Atherosclerosis in primates. British journal of experimental pathology, 46(1), 94–103.

6. Clarkson, T. B., Lofland, H. B., Bullock, B. C., Lehner, N. D., St Clair, R., & Prichard, R. W. (1969). Atherosclerosis in some species of New World monkeys. Annals of the New York Academy of Sciences, 162(1), 103–109. doi:10.1111/j.1749-6632.1969.tb56354.x

7. Didisheim, P., Dewanjee, M. K., Kaye, M. P., Frisk, C. S., Fass, D. N., Wahner, H. W., Tirrell, M. V., & Zollman, P. E. (1984). Nonpredictability of long-term in vivo response from short-term in vitro or ex vivo blood-material interactions. Transactions - American Society for Artificial Internal Organs, 30, 370–376.

8. Im, K., Mareninov, S., Diaz, M. F. P., & Yong, W. H. (2019). An Introduction to Performing Immunofluorescence Staining. Methods in molecular biology (Clifton, N.J.), 1897, 299–311. doi:10.1007/978-1-4939-8935-5_26

9. Wang, J., Guo, Y., Xu, D., Cui, J., Wang, Y., Su, Y., Liu, Y., Shen, Y., Jing, X., & Bai, W. (2022). The immunolocalization of cluster of differentiation 31, phalloidin and alpha smooth muscle actin on vascular network of normal and ischemic rat brain. Scientific reports, 12(1), 22288. doi:10.1038/s41598-022-26831-6

10. Saper C. B. (2009). A guide to the perplexed on the specificity of antibodies. The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society, 57(1), 1–5. doi:10.1369/jhc.2008.952770

11. How to choose and use antibodies | Abcam. https://www.abcam.com/en-us/technical-resources/guides/antibody-basics/how-to-choose-and-use-antibodies (accessed 17.12.2025) (In Engl.)

12. Smith, L. E., Smallwood, R., & Macneil, S. (2010). A comparison of imaging methodologies for 3D tissue engineering. Microscopy research and technique, 73(12), 1123–1133. doi:10.1002/jemt.20859

13. Elliott A. D. (2020). Confocal Microscopy: Principles and Modern Practices. Current protocols in cytometry, 92(1), e68. doi:10.1002/cpcy.68

14. Zhu, J., & Kaufman, L. J. (2014). Collagen I self-assembly: revealing the developing structures that generate turbidity. Biophysical journal, 106(8), 1822–1831. doi:10.1016/j.bpj.2014.03.011

15. Bardsley, K., Deegan, A. J., El Haj, A., & Yang, Y. (2017). Current State-of-the-Art 3D Tissue Models and Their Compatibility with Live Cell Imaging. Advances in experimental medicine and biology, 1035, 3–18. doi:10.1007/978-3-319-67358-5_1

16. López-Chicón, P., Riba-Tietz, T., Fariñas, O., Gelber, P. E., Casaroli-Marano, R. P., & Vilarrodona, A. (2022). A Comparative Study Using Fluorescent Confocal Microscopy and Flow Cytometry to Evaluate Chondrocyte Viability in Human Osteochondral Allografts. Bioengineering (Basel, Switzerland), 9(10), 515. doi:10.3390/bioengineering9100515

17. Poole, J. J. A., & Mostaço-Guidolin, L. B. (2021). Optical Microscopy and the Extracellular Matrix Structure: A Review. Cells, 10(7), 1760. doi:10.3390/cells10071760

18. Wu, Y., & Wagner, W. D. (2024). Syndecan-4 Functionalization Reduces the Thrombogenicity of Engineered Vascular Biomaterials. Annals of biomedical engineering, 52(7), 1873–1882. doi:10.1007/s10439-023-03199-w

19. Senokosova E.A., Krivkina E.O., Mironov A.V., Sardin E.S., Sergeeva T.Yu., Matveeva V.G., Khanova M.Yu., Torgunakova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Antonova L.V. Results of preclinical tests of small-diameter tissue engineered vascular grafts on the primate model. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4):90-103. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-4-90-103

20. Naito, Y., Williams-Fritze, M., Duncan, D. R., Church, S. N., Hibino, N., Madri, J. A., Humphrey, J. D., Shinoka, T., & Breuer, C. K. (2012). Characterization of the natural history of extracellular matrix production in tissue-engineered vascular grafts during neovessel formation. Cells, tissues, organs, 195(1-2), 60–72. doi:10.1159/000331405

21. Fayon, A., Menu, P., & El Omar, R. (2021). Cellularized small-caliber tissue-engineered vascular grafts: looking for the ultimate gold standard. NPJ Regenerative medicine, 6(1), 46. doi:10.1038/s41536-021-00155-x

Для цитирования: *Торгунакова Е.А., Сенокосова Е.А., Кривкина Е.О., Ханова М.Ю., Коломеец М.С., Миронов А.В., Антонова Л.В. Эффективность флуоресцентных антител человека в оценке ремоделирования тканеинженерных конструкций, прошедших преклинические испытания на животной модели. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 85-95. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-85-95*

To cite: *Torgunakova E.A., Senokosova E.A., Krivkina E.O., Khanova M.Yu., Kolomeets M.S., Mironov A.V., Antonova L.V. Effectiveness of human fluorescent antibodies in evaluating the remodeling of tissue-engineered constructs having undergone preclinical testing in an animal model. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 85-95. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-85-95*

УДК 616-089.843
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-96-105

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ ОСТАНОВКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

М.О. Жульков, А.В. Протопопов, Я.М. Смирнов, В.А. Мишенин, И.В. Зверев, О.О. Турсунов

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

Основные положения

• Донорство после циркуляторной смерти (DCD) является стратегически важным направлением для преодоления критического дефицита донорских сердец, так как позволяет значительно расширить пул доноров за рамки традиционного донорства после смерти мозга.

• Ключевыми технологическими подходами для клинической реализации DCD-трансплантации сердца являются нормотермическая региональная перфузия *in situ* и аппаратная перфузия *ex vivo* (например, система OCS), направленные на минимизацию ишемического повреждения трансплантата.

• Внедрение DCD-программ в России требует решения комплекса медицинских, этических и правовых вопросов, включая оптимизацию законодательства, стандартизацию протоколов и подготовку мультидисциплинарных команд, на основе успешного международного опыта.

Резюме

Острая нехватка донорских сердец в Российской Федерации требует внедрения инновационных подходов. Донорство после циркуляторной смерти (DCD) представляет значительный потенциал для увеличения пула трансплантатов, выходя за рамки традиционного донорства после смерти мозга. Внедрение программ DCD-донорства сердца в России сталкивается с комплексом медицинских, юридических и организационных барьеров. Ключевые проблемы включают ограниченное время на забор органа, риск ишемического повреждения миокарда, необходимость совершенствования протоколов констатации смерти и преодоление этических дилемм. Несмотря на это, опыт других стран демонстрирует успешность DCD-трансплантации сердца при использовании передовых технологий сохранения органов (перфузионные системы). Развитие DCD в РФ требует оптимизации законодательства, создания специализированных протоколов, подготовки мультидисциплинарных команд и повышения общественной осведомленности. Реализация этого направления способна существенно сократить дефицит и снизить смертность пациентов в листе ожидания.

Ключевые слова DCD • DBD • Донорство органов • Пересадка сердца

Поступила в редакцию: *04.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *17.11.2025;* ***принята к печати:*** *02.12.2025*

OPPORTUNITIES FOR USING CARDIAC ALLOGRAFTS AFTER CIRCULATORY DEATH

M.O. Zhulkov, A.V. Protopopov, Ya.M. Smirnov, V.A. Mishenin, I.V. Zverev, O.O. Tursunov

Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055

Highlights

• Donation after Circulatory Death (DCD) represents a strategically significant avenue for overcoming the critical shortage of donor hearts, as it allows for a substantial expansion of the donor pool beyond traditional donation after brain death.

• The key technological approaches enabling the clinical implementation of DCD heart transplantation are normothermic regional perfusion (NRP) in situ and ex-vivo machine perfusion (e.g., the OCS system), both aimed at minimizing ischemic damage to the graft.

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: st. Rechkunovskaya, 15, Novosibirsk, Russian Federation, 630055*

• Implementing DCD programs in Russia requires addressing a complex set of medical, ethical, and legal issues, including the optimization of legislation, standardization of protocols, and training of multidisciplinary teams, drawing on successful international experience.

Abstract

The critical shortage of donor hearts in the Russian Federation necessitates innovative solutions. Donation after Circulatory Death (DCD) offers significant potential to expand the donor pool beyond traditional donation after brain death. Implementing DCD heart programs in Russia faces complex medical, legal, and logistical barriers. Key challenges include the narrow window for organ recovery, the risk of myocardial ischemic injury, the need to refine protocols for death determination, and addressing ethical concerns. Nevertheless, international experience demonstrates successful DCD heart transplantation utilizing advanced organ preservation technologies (e.g., perfusion systems). Developing DCD in Russia requires optimizing legislation, establishing specialized protocols, training multidisciplinary teams, and enhancing public awareness. Implementing DCD could substantially alleviate the organ shortage and reduce waitlist mortality.

Keywords DCD • DBD • Organ donation • Heart transplantation

Received: *04.10.2025;* ***received in revised form:*** *17.11.2025;* ***accepted:*** *02.12.2026*

Список сокращений

НРП – нормотермическая региональная перфузия
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
DBD – донорство после смерти мозга
DCD – донорство после циркуляторной смерти
OCS – система аппаратной перфузии донорского сердца

REVIEWS

Введение

Несмотря на значительные успехи медикаментозных и хирургических методов борьбы с терминальной стадией сердечной недостаточности (IV функциональный класс по NYHA), трансплантация сердца остается оптимальным методом лечения для этой группы пациентов [1]. Улучшение результатов трансплантации сердца за последние 50 лет способствовало увеличению спроса на данную операцию, сейчас, во всем мире ежегодно выполняется более 5 000 трансплантаций сердца, при этом около 50 000 человек становятся кандидатами на пересадку [2, 3]. В США ежегодно проводится более 40 000 трансплантаций солидных органов, включая более 3000 трансплантаций сердца [4]. В то же время на территории Российской Федерации ежегодно выполняется не более 500 таких операций (https://www.transpl.ru). Пробелы в организации органного донорства остаются одной из основных проблем современной трансплантологии. В условиях критического дефицита донорских органов одним из возможных решений является использование пула доноров после остановки кровообращения. За последнее десятилетие критерии отбора донорских органов значительно расширились, однако, несмотря на это, разрыв между потребностью в донорских органах и их доступным количеством продолжает увеличиваться. В результате тысячи пациентов из листа ожидания ежегодно погибают, не дождавшись трансплантации [5].

Стандартным методом получения органов является донорство после смерти мозга (DBD – от англ. *donation after brain death*). Однако, из-за строгих критериев установки смерти мозга забор донорского сердца проводится менее чем у 40% потенциальных доноров, что существенно ограничивает количество возможных трансплантаций сердца в условиях растущей потребности. Одним из решений данной проблемы может стать использование органов, пожертвованных после циркуляторной смерти (DCD – от англ. *donation after circulatory death*). Во всем мире лишь немногие центры используют сердца от DCD-доноров в клинической практике, при этом применяя строгие критерии отбора, основными из них являются продолжительность тепловой ишемии трансплантата, а также возраст потенциального донора (предпочтение отдается молодым донорам без хронических заболеваний) [2, 3].

Историческая эволюция и современное состояние проблемы

Анализ долгосрочной динамики публикаций (1978–2025 гг.) демонстрирует качественный сдвиг в научном интересе к проблеме DCD. Пионерские работы конца 1970–х оставались единич-

ными на протяжении десятилетий, что отражало технологические и этические барьеры. Однако, текущая декада ознаменована повышенным интересом ученых к данной проблеме: только за 2022 г. зафиксировано 291 исследований, при поиске по ключевым словам в базе данных PubMed (рис. 1), а общий массив в 2 397 публикаций (данные актуальны на момент написания рукописи), подтверждает превращение DCD в один из многообещающих способов решения нехватки донорских органов. Особенно показателен лавинообразный рост после 2020 г., что коррелирует с глобальным дефицитом органов и совершенствованием протоколов кондиционирования.

Доминирование публикаций за последние три года (68% в представленной выборке) указывает на фазу интенсивной концептуальной и клинической разработки темы среди авторов. Работы 2025 г. фокусируются на оптимизации алгоритмов констатации смерти, минимизации ишемического повреждения органов и этико-правовых аспектах. Параллельно наблюдается «взрывное» скопление клинических данных в исследованиях 2024 г., которые посвящены сравнительной эффективности DCD vs. DBD, долгосрочным исходам трансплантатов и прогностическим биомаркерам. Такая концентрация усилий отражает переход от теоретических дискуссий в научной среде к решению прикладных задач – от расширения критериев донорства до стандартизации проколов перфузии *ex vivo*, а географический разброс авторов (Европа, Ближний Восток, Америка) подчеркивает интернационализацию проблемы DCD (рис. 2).

Одной из нерешенных проблем использования DCD-доноров является определение временной точки, после которой дисфункция донорского органа становится необратимой. В настоящее время нет четкого понимания продолжительности периода, после которого происходит необратимое повреждение клеток миокарда [4, 5]. В этом контексте первостепенное значение имеет определение момента, когда функция миокарда снижается, а риск дисфункции трансплантата возрастает [6]. Установление этого момента времени значительно облегчит разработку логистики и протоколов эксплантации трансплантата от DCD-донора. В настоящий момент доноров DCD классифицируют на 4 категории в соответствии с Маастрихтской классификацией 1995 г., к которой недавно была добавлена пятая категория: (I) умершие по прибытии в больницу, (II) безуспешная реанимация после остановки

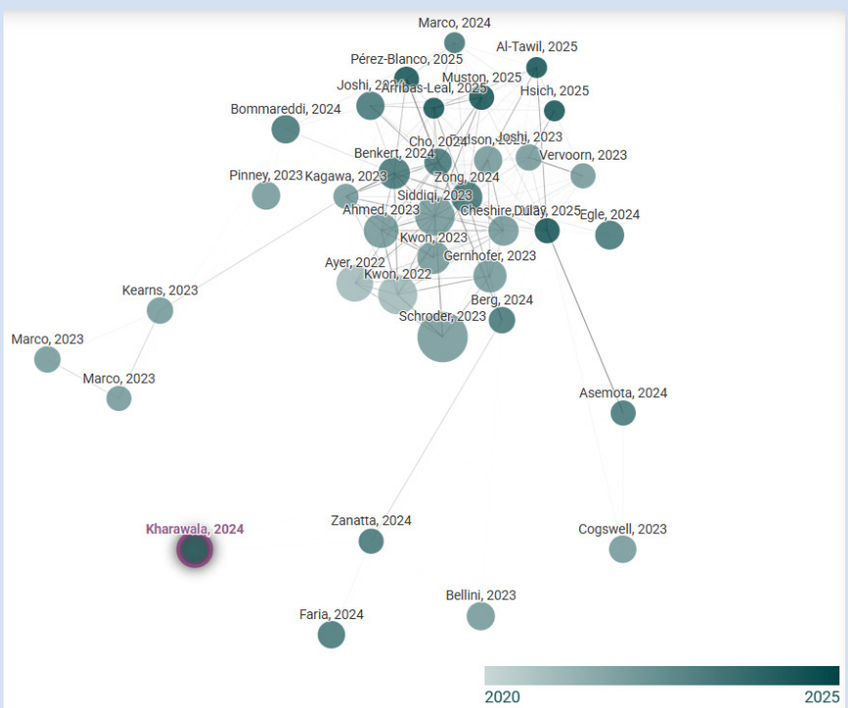


Рисунок 2. Публикационная карта авторов по заданной проблематики за последние 5 лет отражает «взрывной» характер подъема интереса к теме применения DCD донорства
Figure 2. The authorship publication map for the given field over the past 5 years reflects a surge in interest in the application of DCD

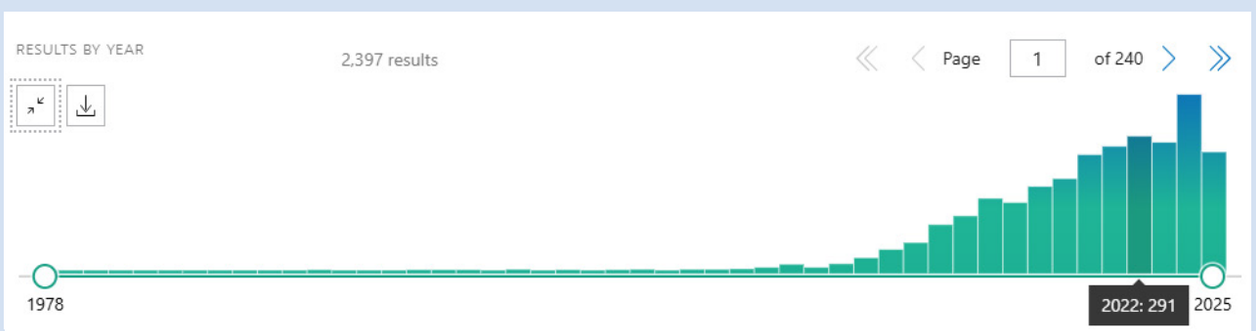


Рисунок 1. Анализ базы данных PubMed (июль 2025 г.), «публикационный бум» в исследовании проблематики
Figure 1. Analysis of the PubMed database (July 2025) indicates a sharp increase in publications addressing this issue

сердца вне больницы, (III) ожидаемая остановка кровообращения (плановое прекращение жизнеобеспечения), (IV) остановка кровообращения после объявления смерти мозга и (V) остановка кровообращения в больнице [7]. DCD-донорство также можно разделить на неконтролируемое и контролируемое в зависимости от условий, сопутствующих остановке кровообращения. Контролируемое DCD-донорство представляет особый интерес для трансплантации сердца, поскольку позволяет наблюдать процесс прекращения кровообращения и, следовательно, точно определить продолжительность тепловой ишемии. Категории III и IV считаются контролируемыми, а категории I, II и V – неконтролируемыми.

Трансплантация сердца, полученного от донора после остановки кровообращения, не является новой методикой, так первая пересадка сердца, проведенная Кристианом Барнардом в 1967 г., была выполнена с использованием трансплантата, полученного от донора DCD. После утверждения критериев смерти мозга в США и Европе в 1968 г., почти все доноры сердца в течение 36 лет являлись DBD донорами [8], однако уже к 2018 г. около 20% донорств органов в США приходилось на DCD [9, 10]. Интерес к использованию сердец от DCD-доноров возродился в 2004 г., когда группа детских кардиохирургов из Колорадо (США) разработала протокол, позволивший успешно выполнить три трансплантации сердца детям [11, 12]. Этот протокол включал введение гепарина до остановки кровообращения, совместное размещение доноров и реципиентов, а также сокращение стандартного периода наблюдения между асистолией и объявлением смерти до 75 секунд. В то же время, в Великобритании прижизненные вмешательства у потенциальных доноров и введение препаратов запрещены, совместное размещение донора и реципиента встречается редко, а период наблюдения юридически установлен в пять минут [12]. В 2015 г. группа из Сиднея (Австралия) сообщила о трех успешных трансплантациях сердца от DCD-доноров, вместо статического холодового хранения сердца подвергались нормотермической перфузии крови во время транспортировки от донора к реципиенту. При этом сердечная функция не оценивалась, а метаболизм лактата использовался в качестве маркера качества органа [13]. В 2016 г. Messer S. et al. разработали протокол для трансплантации сердца от DCD-донора, основанный на нормотермической региональной перфузии (НРП) донорского сердца [14]. Эта методика впервые была описана в 2009 г. и заключалась в восстановлении коронарной перфузии в трупе после исключения мозгового кровообращения путем пережатия брахиоцефальных артерий [15]. В данном исследовании использование доноров DCD сопровождалось эквивалентной 90-дневной выживаемостью по сравнению с современной практикой трансплантации сердца от донора с диагнозом смерти мозга, кроме того, было обнаружено, что ранний сердечный выброс был лучше в группе DCD-трансплантатов, что может быть объяснено исключением периода холодовой ишемии во время транспортировки. В то же время, когда холодовое хранение и аппаратную перфузию сердец от доноров с диагнозом смерти мозга сравнивали в исследовании PROCEED II, разницы в клинических результатах обнаружено не было [16].

Критерии, используемые для определения остановки кровообращения, различаются в зависимости от исследования (измерение артериального давления, изоэлектрическая линия на ЭКГ или, наоборот, фибрилляция желудочков). В клинической практике DCD донор характеризуется отсутствием пульса (отсутствием кривой артериального давления на мониторе) и отменой поддерживающей терапии, при этом точные критерии определения остановки кровообращения остаются неустановленными [17, 18]. После прекращения сердечной деятельности у потенциального донора существует несколько стратегий восстановления функции сердца и минимизации риска несостоятельности трансплантата: перфузия сердца *in vivo* с использованием контура искусственного кровообращения (НРП) или выполнение кардиоплегии с последующей эксплантацией донорского сердца и перфузией органа *ex vivo*. НРП *in situ* включает подключение аппарата искусственного кровообращения через правое предсердие и канюляцию корня аорты после введения 30 000 единиц гепарина. При этом сосуды головы и шеи пережимают, чтобы предотвратить циркуляцию крови в головном мозге. После восстановления сократительной способности сердца предполагаемого донора отключают от экстракорпоральной системы циркуляции для оценки сердечной деятельности [19]. Помимо реперфузии сердца, методика НРП *in situ* также обеспечивает кровообращение в органах брюшной полости, поддерживая их жизнеспособность [9]. Поскольку сердце имеет более высокую скорость метаболизма и более чувствительно к ишемии, чем некоторые другие органы (почки, легкие, печень и т. д.) и учитывая, что сердца доноров DCD уже перенесли период тепловой ишемии, применение фармакохолодовой кардиоплегии с последующим хранением органа во льду может привести к значительному повреждению миокарда, поэтому скорейшая реперфузия миокарда является ключевым фактором успешного использования доноров DCD. Основными преимуществами регионарной перфузии являются ранняя реперфузия и возможность функциональной оценки сердечного трансплантата. После проведения реперфузионной ре-

абилитации сердечного трансплантата с использованием методики НРП *in situ* донорский орган может быть сохранен с применением стандартного протокола фармакохолодовой консервации [6, 20]. Однако реализация стратегии НРП требует преодоления множества организационных и координационных проблем между донорской базой, группами оценки и забора донорских органов, прежде чем она сможет стать рутинной процедурой, но несомненно, что решение этих проблем может существенно увеличить пул доноров для трансплантации сердца [21].

Второй метод забора сердечного трансплантата от донора после смерти констатированной по критериям остановки кровообращения (DCD) – это скорейшая инициация кардиоплегии. В отличие от НРП *in situ*, данная стратегия не позволяет провести функциональную оценку донорского сердца до принятия решения о его использовании и требует применения дорогостоящей платформы для перфузии *ex vivo* – системы Organ Care System Heart (OCS, TransMedics, Андовер, США). Эта экстракорпоральная система предназначена для перфузии, мониторинга, реанимации, кондиционирования и оценки донорского сердца в условиях, близких к физиологическим: нормотермическом режиме и при сохранении сократительной активности. OCS позволяет непрерывно отслеживать аортальное давление, уровень лактата и коронарный кровоток трансплантата [22]. Smith D.E. и соавт. продемонстрировали многообещающие результаты применения НРП с использованием системы OCS (TransMedics, Андовер, США). В их исследовании все донорские сердца были успешно отключены от искусственного кровообращения без необходимости инотропной поддержки, наблюдалась 100% выживаемость реципиентов при среднем сроке наблюдения до одного года, а фракция выброса левого желудочка после выписки составила в среднем 64%. Кроме того, ни один из пациентов не потребовал механической поддержки кровообращения [9].

Каждая из описанных стратегий имеет свои преимущества и недостатки. Например, одним из ключевых ограничений НРП *ex vivo* является невозможность оценки насосной функции сердца, что существенно повышает риск использования некачественного трансплантата. Применение системы аппаратной перфузии OCS (TransMedics, Андовер, США) не решает данную проблему. Кроме того, аппаратная перфузия *ex vivo* имеет ряд других недостатков, таких как индуцирование отека тканей и повреждения эндотелия вследствие особенностей региональной перфузии деинервированного трансплантата, утрата способности к автономной вазореактивной ауторегуляции коронарного кровотока и сложности в подборе оптимального режима перфузии. Также важно отметить, что система OCS (TransMedics, Андовер, США) не позволяет оценить насосную функцию трансплантата, а мониторинг уровня лактата как прогностического маркера качества донорского сердца остается спорным. Обычно донорское сердце подвергается двум периодам тепловой ишемии и двум периодам холодной ишемии при трансплантации сердца от донора после остановки сердечной деятельности (DCD), в отличие от одного периода каждого при трансплантации сердца от донора с диагностированной смертью мозга, так как сердца от доноров с диагностированной смертью мозга не подвергаются тепловой ишемии из-за контролируемого процесса эксплантации. В исследовании Sánchez-Cámara S. et al. было показано, что сократимость миокарда и жизнеспособность клеток значительно ухудшаются уже через 10 минут после прекращения коронарного кровообращения [10]. За пределами этого временного окна риск дисфункции трансплантата может значительно возрастать. В австралийском исследовании, проведенном на серии из 23 трансплантаций сердца от DCD-доноров, в 35% случаев после трансплантации потребовалась поддержка экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) из-за развития первичной дисфункции трансплантата [11]. Таким образом, тепловое ишемическое повреждение сердца после остановки кровообращения, по-видимому, является основным фактором, определяющим риск несостоятельности трансплантата после пересадки. Согласно данным Messer S. et al., оптимальный период от остановки кровообращения до начала реперфузии при использовании стратегии перфузии сердца *ex vivo* составляет 22 минуты (диапазон: 21–25 минут), а для стратегии торакоабдоминальной НРП – 14 минут (диапазон: 11–15 минут) [12]. Однако не во всех юрисдикциях разрешено использование торакоабдоминальной НРП, и в таких случаях аппаратная перфузия сердца *ex vivo* становится единственной альтернативой. В рамках этой стратегии фармакологическое посткондиционирование с использованием модифицированных консервирующих растворов, а также адъювантная фармакопротекция могут повысить толерантность трансплантата к ишемии и снизить риск развития первичной дисфункции трансплантата. Тем не менее, эффективные подходы к минимизации повреждения сердечного трансплантата до сих пор не определены. Более того, отсутствует оптимальный протокол оценки трансплантата с учетом его функциональных свойств.

Этические и клинические аспекты DCD-донорства: пояснения для широкой аудитории

Поскольку трансплантология затрагивает сложные вопросы жизни и смерти, важно предельно ясно описать, кто такие DCD-доноры и почему ис-

пользование их органов не противоречит нормам гуманности и врачебной этики:

1. Кто является потенциальным DCD-донором?

В данной статье основное внимание уделяется контролируемому DCD-донорству. Это пациенты, находящиеся в критическом, несовместимом с жизнью состоянии. Как правило, это люди с катастрофическим поражением центральной нервной системы, например: массивное внутримозговое кровоизлияние, разрушившее жизненно важные структуры мозга; тяжелейшая черепно-мозговая травма, полученная в результате ДТП или падения с высоты; обширный ишемический инсульт с отеком мозга. У таких пациентов может отсутствовать смерть мозга (по официальным критериям), либо её констатация невозможна по техническим или временным причинам (например, из-за нестабильной гемодинамики, не позволяющей провести все необходимые тесты). Однако очевидно, что восстановление сознания и самостоятельной жизни невозможно. Пациент находится в агонирующем состоянии, и все медицинские вмешательства уже не могут изменить фатальный исход.

2. Были ли исчерпаны все попытки спасти жизнь?

Все имеющиеся ресурсы были использованы для восстановления сердечной деятельности. Решение о прекращении реанимационных мероприятий и переводе пациента на паллиативное лечение принимается консилиумом врачей. Это решение основывается на бесперспективности дальнейшего лечения и констатирует тот факт, что организм больше не может существовать без аппаратов. Оно принимается абсолютно независимо от наличия или отсутствия трансплантологической программы. Врачи, спасающие жизнь, и врачи, забирающие органы, это разные, не пересекающиеся команды, чтобы исключить конфликт интересов.

3. Почему нельзя использовать ЭКМО для спасения этого пациента, если оно потом используется для сохранения сердца?

Это ключевой вопрос, который требует чёткого разграничения целей. При жизни пациента экстракорпоральное кровообращение (например, ЭКМО) применяется как мера жизнеобеспечения, чтобы выиграть время для устранения причины катастрофы. В описываемой ситуации причина неустранима. Подключение аппарата механической поддержки кровообращения к пациенту с несовместимым с жизнью повреждением мозга было бы не спасением, а бессмысленным и жестоким продлением агонии. После констатации смерти и с согласия родственников (или согласно волеизъявлению самого умершего) та же самая технология (НРП) может быть использована для посмертной реанимации отдельного органа. Кровь начинает циркулировать только в изолированной полости тела (грудной и брюшной), при этом сосуды, ведущие к головному мозгу, пережимаются. Кровообращение в мозге не восстанавливается, так как смерть мозга уже наступила и является необратимой. Таким образом, эта процедура направлена на сохранение сердца для трансплантации, а не на оживление человека.

4. Почему сердце, которое остановилось, можно «запустить» у реципиента?

Остановка сердца у донора происходит из-за гипоксии (нехватки кислорода) после прекращения искусственной вентиляции лёгких. Клетки сердечной мышцы некоторое время остаются жизнеспособными, даже если орган не сокращается. Они находятся в состоянии «гибернации» из-за отсутствия энергии. Технологии перфузии (*ex vivo* или *in situ*) позволяют доставить к этим клеткам насыщенную кислородом кровь с необходимыми питательными веществами. Восстановление энергетического обмена приводит к тому, что сердечная мышца вновь обретает способность сокращаться. Важно подчеркнуть: это не «оживление» потенциального донора. Мозг человека разрушен, и восстановление его функций невозможно. Запуск сердца происходит либо в специальном аппарате уже после изъятия органа из тела, либо в теле потенциального донора, но при пережатых сосудах головы, что гарантирует отсутствие кровотока в мозге.

Резюме для читателя

Пациент, становящийся DCD-донором – это человек, чья жизнь трагически оборвалась в результате катастрофы, несовместимой с жизнью. Все мыслимые и доступные методы медицинской помощи, направленные на его спасение, были исчерпаны и не дали результата. Смерть констатируется строго в соответствии с законом. И только после этого начинаются процедуры, позволяющие сохранить его сердце и дать шанс на жизнь другому человеку. Такой подход исключает какую-либо «заинтересованность» врачей в смерти пациента и полностью соответствует принципам гуманизма и медицинской этики.

Методологические вызовы в доклинических исследованиях DCD

Систематический обзор исследований Niederberger et al. выявил критические ограничения в экспериментальных моделях DCD. Только 44% исследований контролировали температуру во время ишемии органа, лишь в 18% работ контролировали глубину анестезии, что принципиально важно, так как ингаляционные анестетики (изофлуран) сами индуцируют прекондиционирование миокарда, искажая данные кардиопротек-

ции [23]. Несогласованность в определении начала тепловой ишемии создавала вариабельность в повреждении аллотрансплантата [24]. Эти проблемы подчеркивают необходимость стандартизации проведения экспериментов по рекомендациям ARRIVE [25]. Таким образом, имеется необходимость в разработке эффективной модели DCD-донора в эксперименте на крупных лабораторных животных, что позволит проводить стандартизированные исследования влияния различных факторов на качество реанимации и реабилитации сердечного трансплантата, перенесшего период тепловой ишемии. Учитывая, что отсутствие артериального пульса физиологически значимо в контексте DCD и может наблюдаться за несколько минут до электрической асистолии, в нашем исследовании, связанным с работой на крупных лабораторных животных, мы планируем использовать потерю артериального пульса для определения момента остановки кровообращения. Еще одним важным условием стандартизации протокола исследования DCD является температура ишемизированного сердца, поскольку, согласно данным литературы, снижение температуры всего на несколько градусов (32 °C против 37 °C) может увеличить время безопасного ишемического хранения до 30 минут [15].

Исследование дополнительных параметров предполагаемого донора до остановки кровообращения, таких как измерение газов артериальной крови, артериального давления и частоты сердечных сокращений, может дать более полную картину условий, которым подвергалось донорское сердце, и, возможно, помочь в оценке трансплантата и персонализированной оптимизации терапии защиты органа. Условия хранения сердечного трансплантата имеют особое значение при донорстве после остановки сердца (DCD), учитывая, что сердце подвергается тепловой ишемии перед забором. Перфузионное хранение считается предпочтительным по сравнению со статическим холодовым хранением [15], в то же время влияние различных режимов аппаратной перфузии на коронарный эндотелий и развитие васкулопатии сердечного трансплантата еще предстоит изучить. Очевидно, что аппаратная перфузия и реабилитация трансплантата представляются особенно многообещающими, поскольку они позволяют восстанавливать функцию сердца, контролировать работу органа с течением времени, а также обеспечивают доступ к образцам перфузата и биоптатам для более тщательной оценки качества органа [26]. Эти данные поднимают вопрос о том, можно ли получить преимущества кратковременной *ex vivo* перфузии трансплантата в сочетании со статическим хранением, в отличие от пролонгированной аппаратной перфузии.

Еще одним важным аспектом использования донорских органов после остановки сердца является временной интервал, в течение которого оценивается функциональное восстановление трансплантата. В большинстве опубликованных исследований сердечную функцию оценивали в течение 3 часов после реперфузии. Этого времени было достаточно для восстановления и количественной оценки сократительной функции в доклинических *ex vivo* моделях перфузии сердца [24]. Однако, по нашему мнению, столь длительный период перфузии может, напротив, оказывать негативное влияние на функцию сердечного трансплантата, особенно учитывая отсутствие консенсуса в выборе режима аппаратной перфузии солидных органов. Повреждение тканей может быть вызвано не только тепловой ишемией, но и реперфузией. В связи с этим в рамках планируемого экспериментального исследования предполагается сравнительное изучение различных временных протоколов перфузии (1 час) с целью определения минимально достаточного и безопасного периода, обеспечивающего адекватное восстановление функции миокарда без избыточного реперфузионного стресса.

Оценка функции сердца при трансплантации DCD (донор после циркуляторной смерти) особенно критична, учитывая агрессивные повреждающие условия, которым подвергаются органы перед забором. Однако лишь немногие исследования специально изучали стратегии оценки сердечных трансплантатов DCD. В клинической практике трансплантаты DCD обычно оцениваются одним из двух способов: либо с помощью функциональной оценки *in situ* с региональной перфузией и эхокардиографией в теле донора, либо с помощью мониторинга аортального давления, коронарного потока и профиля лактата (концентрация лактата < 5 ммоль/л) с использованием перфузии трансплантата *ex vivo*. С одной стороны, функциональная оценка *in situ* привлекательна, поскольку постишемическая сократительная функция в нагруженном сердце, несомненно, является ценным индикатором качества трансплантата. Однако этот подход может ограничивать возможности точного контроля условий реперфузии трансплантата, таких как состав перфузата, направленного на кардиопротекцию, кроме того, перфузия сердца *in situ* может быть запрещена во многих центрах из-за этических и правовых проблем. С другой стороны, метод перфузии сердца *ex vivo* выгоден, поскольку он выполняется после забора и, следовательно, не подпадает под этические и правовые ограничения, связанные с донором. Однако методы оценки сократимости в нагруженном сердце в настоящее время отсутствуют, а прогностическая ценность определения уровня лактата остается очень низкой. Так, по данным Messer S. J. et al.,

50% трансплантатов, считавшихся приемлемыми для трансплантации по функциональной оценке *in situ*, были бы отклонены, если бы оценка проводилась только на основе профиля лактата [27].

Заключение

Трансплантация сердца от доноров после циркуляторной смерти преодолела исторические ограничения, превратившись из маргинальной практики в стратегически значимое направление, способное увеличить пул донорских органов. Прорыв стал возможен благодаря двум технологическим парадигмам: *ex vivo* нормотермическая перфузия донорского органа, либо НРП. Клинические результаты последних лет подтверждают безопасность методов и его потенциальное применение в реальной клинической практике. Перспективы направления связаны с оптимизацией реперфузионных стратегий (гипокальциемические/нормокалиемические растворы, фармакопосткондиционирование), расширением критериев за счет контролируемой гипотермии (32 °C), и валидацией долгосрочных исходов (> 5 лет). DCD-трансплантация сердца – не просто альтернатива, а эволюционный шаг к преодолению глобального дефицита донорских органов.

Конфликт интересов

А.В. Протопопов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.О. Жульков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Я.М. Смирнов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Мишенин заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Зверев заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.О. Турсунов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование:

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-75-00063, https://rscf.ru/project/25-75-00063/.

Информация об авторах

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

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

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; **ORCID** 0009-0000-2435-9868

Мишенин Владислав Анатольевич, ординатор 1-го года обучения по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-2435-9868

Зверев Иван Владимирович, ординатор 1-го года обучения по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; ORCID 0009-0009-9389-6451

Author Information Form

Zhulkov Maxim O., PhD, Researcher, Center for Surgery of the Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Institute of Circulation Pathology, Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7976-596X

Protopopov Andrey V., Postgraduate Student, Junior Researcher, Center for Surgery of the Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Institute of Circulation Pathology, Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2617-2447

Smirnov Yaroslav M., Anesthesia Nurse, Department of Anesthesiology and Intensive Care for Adult Patients, Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-2435-9868

Mishenin Vladislaw A., First-year Resident in Cardiovascular Surgery, Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-2435-9868

Zverev Ivan V., First-year Resident in Cardiovascular Surgery, Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; ORCID 0009-0009-9389-6451

Турсунов Олимджон Одилджонович, ординатор 2-го года обучения по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0007-9948-2757

Tursunov Olimjon O., Second-year Resident in Cardiovascular Surgery, Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-9948-2757

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jacob S, Garg P, Wadiwala I, Yazji JH, Alomari M, Alamouti-Fard E, et al. Strategies for Expanding Donors Pool in Heart Transplantation. Rev Cardiovasc Med 2022;23. https://doi.org/10.31083/J.RCM2308285

2. Page A, Messer S, Large SR. Heart transplantation from donation after circulatory determined death. Ann Cardiothorac Surg 2018;7:75. https://doi.org/10.21037/ACS.2018.01.08

3. Vela MM, Sáez DG, Simon AR. Current approaches in retrieval and heart preservation. Ann Cardiothorac Surg 2018;7:67–74. https://doi.org/10.21037/ACS.2018.01.06

4. Hessheimer AJ, Gastaca M, Miñambres E, Colmenero J, Fondevila C, Briceño J, et al. Donation after circulatory death liver transplantation: consensus statements from the Spanish Liver Transplantation Society. Transplant International 2020;33:902–16. https://doi.org/10.1111/TRI.13619

5. Anguela-Calvet L, Moreno-Gonzalez G, Sbraga F, Gonzalez-Costello J, Tsui S, Oliver-Juan E. Heart Donation from Donors after Controlled Circulatory Death. Transplantation 2021;105:1482–91. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003545

6. Hoffman JRH, McMaster WG, Rali AS, Rahaman Z, Balsara K, Absi T, et al. Early US experience with cardiac donation after circulatory death (DCD) using normothermic regional perfusion. Journal of Heart and Lung Transplantation 2021;40:1408–18. https://doi.org/10.1016/J.HEALUN.2021.06.022

7. Categories of non-heart-beating donors - PubMed [Internet]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7482956/ (accessed July 20, 2025).

8. Macdonald P, Dhital K. Heart transplantation from donation-after-circulatory-death (DCD) donors: Back to the future—Evolving trends in heart transplantation from DCD donors. Journal of Heart and Lung Transplantation 2019;38:599–600. https://doi.org/10.1016/J.HEALUN.2019.03.010

9. Smith DE, Kon ZN, Carillo JA, Chen S, Gidea CG, Piper GL, et al. Early experience with donation after circulatory death heart transplantation using normothermic regional perfusion in the United States. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2022;164:557-568.e1. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.07.059

10. Sánchez-Cámara S, Asensio-López MC, Royo-Villanova M, Soler F, Jara-Rubio R, Garrido-Peñalver JF, et al. Critical warm ischemia time point for cardiac donation after circulatory death. American Journal of Transplantation 2022;22:1321–8. https://doi.org/10.1111/ajt.16987

11. Chew HC, Iyer A, Connellan M, Scheuer S, Villanueva J, Gao L, et al. Outcomes of Donation After Circulatory Death Heart Transplantation in Australia. J Am Coll Cardiol 2019;73:1447–59. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.067

12. Messer S, Cernic S, Page A, Berman M, Kaul P, Colah S, et al. A 5-year single-center early experience of heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. Journal of Heart and Lung Transplantation 2020;39:1463–75. https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.10.001

13. White CW, Lillico R, Sandha J, Hasanally D, Wang F, Ambrose E, et al. Physiologic Changes in the Heart Following Cessation of Mechanical Ventilation in a Porcine Model of Donation after Circulatory Death: Implications for Cardiac Transplantation. American Journal of Transplantation 2016;16:783–93. https://doi.org/10.1111/ajt.13543

14. Osaki S, Ishino K, Kotani Y, Honjo O, Suezawa

T, Kohmoto T, et al. Circulatory Load During Hypoxia Impairs Post-transplant Myocardial Functional Recovery in Donation After Cardiac Death. Journal of Heart and Lung Transplantation 2009;28:266–72. https://doi.org/10.1016/j.healun.2008.12.002

15. Stadelmann M, Dornbierer M, Clément D, Gahl B, Dick F, Carrel TP, et al. Mild hypothermia during global cardiac ischemia opens a window of opportunity to develop heart donation after cardiac death. Transplant International 2013;26:339–48. https://doi.org/10.1111/TRI.12022

16. Ardehali A, Esmailian F, Deng M, Soltesz E, Hsich E, Naka Y, et al. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): A prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. The Lancet 2015;385:2577–84. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60261-6

17. Messer S, Page A, Axell R, Berman M, Hernández-Sánchez J, Colah S, et al. Outcome after heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. Journal of Heart and Lung Transplantation 2017;36:1311–8. https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.10.021

18. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, Chew HC, Gao L, Doyle A, et al. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: A case series. The Lancet 2015;385:2585–91. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60038-1

19. Watson CJE, Hunt F, Messer S, Currie I, Large S, Sutherland A, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. American Journal of Transplantation 2019;19:1745–58. https://doi.org/10.1111/ajt.15241

20. Beaupré RA, Morgan JA. Donation After Cardiac Death: A Necessary Expansion for Heart Transplantation. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2019;31:721–5. https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2019.05.010

21. Jawitz OK, Milano C. Commentary: An innovative strategy for expanding the donor pool. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2022;164:571–2. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.08.007

22. Pahuja M, Case BC, Molina EJ, Waksman R. Overview of the FDA's Circulatory System Devices Panel virtual meeting on the TransMedics Organ Care System (OCS) Heart – portable extracorporeal heart perfusion and monitoring system. Am Heart J 2022;247:90–9. https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2022.02.003

23. Yildirim V, Doganci S, Aydin A, Bolcal C, Demirkilic U, Cosar A. Cardioprotective effects of sevoflurane, isoflurane, and propofol in coronary surgery patients: A randomized controlled study. Heart Surgery Forum 2009;12. https://doi.org/10.1532/HSF98.20081137

24. Niederberger P, Farine E, Raillard M, Dornbierer M, Freed DH, Large SR, et al. Heart Transplantation with Donation after Circulatory Death: What Have We Learned from Preclinical Studies? Circ Heart Fail 2019;12. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005517

25. Home | ARRIVE Guidelines [Internet]. Available from: https://arriveguidelines.org/ (accessed July 20, 2025).

26. Iyer A, Gao L, Doyle A, Rao P, Cropper JR, Soto C, et al. Normothermic Ex vivo perfusion provides superior organ preservation and enables viability assessment of hearts from DCD donors. American Journal of Transplantation 2015;15:371–80. https://doi.org/10.1111/ajt.12994

27. Messer SJ, Axell RG, Colah S, White PA, Ryan M, Page AA, et al. Functional assessment and transplantation of the donor heart after circulatory death. Journal of Heart and Lung Transplantation 2016;35:1443–52. https://doi.org/10.1016/J.HEALUN.2016.07.004

Для цитирования: *Жульков М.О., Протопопов А.В., Смирнов Я.М., Мишенин В.А., Зверев И.В., Турсунов О.О. Возможности использования сердечного трансплантата после остановки кровообращения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 96-105. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-96-105*

To cite: *Zhulkov M.O., Protopopov A.V., Smirnov Ya.M., Mishenin V.A., Ivanov I.V., Olimjon O.O. Opportunities for using cardiac allografts after circulatory death. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 96-105. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-96-105*

УДК 616.12-089
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-106-121

КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ОКСИДОМ АЗОТА В КАРДИОХИРУРГИИ: ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

М.А. Тё[1], Ю.К. Подоксенов[1], А.Ю. Кояниди[1], И.В. Кравченко[1], М.С. Козулин[1], Н.О. Каменщиков[1, 2]

[1] Научно-исследовательский институт кардиологии - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация, 634050

Основные положения

• Несмотря на достижения современной кардиохирургии, уровень послеоперационных осложнений остается высоким, что подчеркивает актуальность поиска новых методов защиты органов в периоперационном периоде.

• Ишемически-реперфузионные повреждения выступают одним из ключевых факторов, провоцирующих развитие осложнений после кардиохирургических вмешательств, в т.ч. выполняемых с применением искусственного кровообращения.

• Снижение биодоступности эндогенного оксида азота (NO) – одно из последствий искусственного кровообращения, которое может приводить к усилению повреждения органов и тканей.

Резюме

Несмотря на значительный прогресс кардиохирургии, частота послеоперационных осложнений остается высокой. Использование экзогенного оксида азота (NO) рассматривается как перспективный метод периоперационной органопротекции. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что периоперационная доставка NO позволяет модулировать ишемически-реперфузионное повреждение, активировать цГМФ-зависимые сигнальные пути, ограничивать оксидативный стресс и воспалительную реакцию. В обзоре представлены современные данные о кардиопротективных, нефропротективных, пульмонопротективных и антиинфекционных эффектах периоперационной NO-терапии. Особое внимание уделено молекулярным механизмам действия NO, включая регуляцию митохондриальной функции, модуляцию эндотелиальной дисфункции, влияние на гемостаз и системный воспалительный ответ. Обсуждаются патофизиологические предпосылки снижения биодоступности эндогенного NO в условиях искусственного кровообращения и роль его экзогенной компенсации в формировании органозащитного фенотипа. Несмотря на обнадеживающие результаты клинических исследований, остаются нерешенными вопросы оптимальных режимов дозирования, длительности терапии и стратификации пациентов по риску органной дисфункции.

Ключевые слова Кардиохирургия • Искусственное кровообращение • Оксид азота • Нефропротекция • Кардиопротекция • Пульмонопротекция

Поступила в редакцию: *03.02.2026;* ***поступила после доработки:*** *26.02.2026;* ***принята к печати:*** *18.03.2026*

CLINICAL AND MOLECULAR ASPECTS OF NITRIC OXIDE THERAPY IN CARDIAC SURGERY: A REVIEW ARTICLE

M.A. Tyo[1], Yu.K. Podoksenov[1], A.Yu. Koyanidi[1], I.V. Kravchenko[1], M.S. Kozulin[1], N.O. Kamenshchikov[1, 2]

[1] Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111A, Kyiv St., Tomsk, Russian Federation, 634012; [2] Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation, 634050

Для корреспонденции: *Марк Артурович Те, marik640213@gmail.com; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*

Corresponding author: *Mark A. Tyoe, marik640213@gmail.com; address: 111A Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012*

Highlights

• Despite the achievements of modern cardiac surgery, the level of postoperative complications remains high, which underlines the urgency of searching for new methods of organ protection in the perioperative period.

• Ischemic reperfusion injuries are one of the key factors provoking the development of complications after cardiac surgery, including those performed using artificial blood circulation.

• Decreased bioavailability of endogenous nitric oxide (NO) is one of the consequences of artificial blood circulation, which can lead to increased damage to organs and tissues.

Abstract

Despite significant advances in cardiac surgery, the incidence of postoperative complications remains high. The use of exogenous nitric oxide (NO) is considered a promising method of perioperative organ protection. Experimental and clinical data indicate that perioperative delivery of NO can modulate ischemia–reperfusion injury, activate cGMP-dependent signaling pathways, and limit oxidative stress and inflammatory responses. This review presents current data on the cardioprotective, nephroprotective, pulmonoprotective, and anti-infective effects of perioperative NO therapy. Special attention is given to the molecular mechanisms of nitric oxide action, including regulation of mitochondrial function, modulation of endothelial dysfunction, and its effects on hemostasis and the systemic inflammatory response. The pathophysiological mechanisms underlying reduced endogenous NO bioavailability during cardiopulmonary bypass and the role of its exogenous compensation in promoting an organ-protective phenotype are discussed.

Despite encouraging clinical trial results, important questions remain unresolved regarding optimal dosing regimens, duration of therapy, and risk-based stratification of patients for organ dysfunction.

Keywords Cardiac surgery • Cardiopulmonary bypass • Nitric oxide • Nephroprotection • Cardioprotection • Pulmonoprotection

Received: *03.02.2026;* ***received in revised form:*** *26.02.2026;* ***accepted:*** *18.03.2026*

Список сокращений

АТФ – аденозинтрифосфат
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИК – искусственное кровообращение
ИРП – индекс резистентности пульпы
ОПП – острое повреждение почек
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
NO – оксид азота

Введение

Несмотря на значительный технологический прогресс в кардиохирургии – совершенствование методик проведения искусственного кровообращения (ИК), развитие минимально инвазивных технологий, внедрение современных протоколов анестезиологического обеспечения и послеоперационного ведения пациентов – частота послеоперационных осложнений остается высокой, а их структура практически не изменилась за последние 10 лет. Даже при плановых вмешательствах у пациентов с низким и средним операционным риском сохраняется вероятность развития послеоперационного повреждения миокарда, острого повреждения почек (ОПП), дыхательной недостаточности, системной воспалительной реакции, коагулопатии и полиорганной дисфункции. У пациентов пожилого возраста и лиц с выраженной коморбидностью данные осложнения регистрируются особенно часто и нередко определяют исход лечения. Послеоперационные осложнения существенно увеличивают продолжительность нахождения в отделении реанимации, длительность госпитализации, общую летальность, потребность в реабилитации и финансовую нагрузку на систему здравоохранения. Таким образом, поиск эффективных стратегий органопротекции остается одной из приоритетных задач современной кардиохирургии.

В последние десятилетия особый интерес вызывает использование ингаляционного оксида азота (NO) в качестве органопротективного агента в кардиохирургии. NO представляет собой универсальную сигнальную молекулу, играющую ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, микроциркуляции, агрегации тромбоцитов, воспалительного ответа и митохондриальной функции. В условиях кардиохирургического вмешательства биодоступность эндогенного NO может быть снижена вслед-

ствие сопутствующей эндотелиальной дисфункции и интраоперационного гемолиза, что обосновывает применение его экзогенных форм. Ряд экспериментальных и рандомизированных клинических исследований продемонстрировал, что периоперационное использование NO способствует снижению выраженности повреждения миокарда, частоты ОПП, острого повреждения легких и кишечной дисфункции, а также оказывает органопротективное действие.

Тем не менее клинические результаты остаются неоднородными, что может быть связано с различиями в дозировках, способах доставки, времени начала и общей продолжительности терапии и характеристиках пациентов.

Несмотря на накопленные данные, механизмы и точки приложения NO-терапии в кардиохирургии остаются до конца не определенными. Остаются неясными оптимальный режим введения, целевая популяция пациентов и длительность терапии. В настоящем обзоре рассматриваются молекулярные механизмы действия NO и потенциальные органы-мишени его протективного воздействия при различных сценариях доставки в кардиохирургии.

1. Общебиологическая роль оксида азота в организме человека

NO – низкомолекулярный газообразный свободный радикал, синтезируемый из L-аргинина под действием фермента NO-синтазы. NO является одной из ключевых сигнальных молекул организма, обладающей высокой липофильностью и способностью свободно диффундировать через клеточные мембраны. Благодаря этим свойствам NO обеспечивает быструю и пространственно ограниченную передачу сигналов между клетками без участия специализированных рецепторных систем мембранного типа [1]. В организме присутствуют три изоформы NO-синтазы: эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS или NOS3, расположенная в сосудистом эндотелии), нейрональная синтаза оксида азота (nNOS или NOS1, расположенная в нейронах) и индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS или NOS2, расположенная в клетках иммунной системы). NO участвует в регуляции сосудистого тонуса, иммунного ответа, нейротрансмиссии, процессов апоптоза, а также контролирует экспрессию генов, трансляцию матричной РНК и многочисленные посттрансляционные модификации белков [2].

Одним из наиболее изученных эффектов NO является его участие в регуляции сосудистого тонуса. В эндотелиальных клетках сосудов активация эндотелиальной NO-синтазы приводит к образованию NO из L-аргинина. Образовавшийся NO диффундирует в подлежащие гладкомышечные клетки сосудистой стенки, где активирует растворимую гуанилатциклазу. Это сопровождается повышением уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), снижением внутриклеточной концентрации кальция и релаксацией гладкой мускулатуры, что клинически проявляется вазодилатацией.

Локально высвобождающийся NO поддерживает адекватный кровоток в микроциркуляторном русле, обеспечивая соответствие перфузии метаболическим потребностям тканей [1]. Нарушение сигнального пути эндотелиальной NO-синтазы ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности [3]. Снижение биодоступности NO рассматривается как один из центральных механизмов эндотелиальной дисфункции.

NO играет важную роль в поддержании гемостатического баланса. Совместно с простациклином, синтезируемым эндотелием, NO препятствует адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке и снижает их активацию. Кроме того, сами тромбоциты способны продуцировать NO, который действует аутокринно и паракринно, подавляя агрегацию и высвобождение гранул. Таким образом, NO выступает как физиологический ингибитор тромбообразования и важный регулятор микроциркуляции [4].

В системе врожденного иммунитета NO выполняет защитную роль. Индуцибельная NO-синтаза экспрессируется в макрофагах и других клетках иммунной системы под действием цитокинов и бактериальных эндотоксинов. Образующиеся высокие концентрации NO обладают цитотоксическим действием в отношении бактерий, вирусов и опухолевых клеток. Один из механизмов реализуется через взаимодействие NO с супероксидным анион-радикалом с образованием пероксинитрита – мощного окислительного агента, способного повреждать белки, липиды и нуклеиновые кислоты патогенов [5].

NO проявляет концентрационно-зависимые эффекты при воспалении и окислительном стрессе. Под действием провоспалительных цитокинов и эндотоксинов индуцируется экспрессия индуцибельной NO-синтазы, что приводит к образованию больших количеств NO. В умеренных концентрациях NO ограничивает воспалительный ответ, снижает адгезию и миграцию лейкоцитов, защищает эндотелий и уменьшает выраженность ишемико-реперфузионного повреждения [6]. NO принимает участие в защите организма от окислительного стресса, связанного с ишемико-реперфузионным повреждением, дилатационной кардиомиопатией, сердечной недостаточностью и др. Являясь свободнорадикальной молекулой, NO реагирует с супероксидом с образованием активных форм азота [7].

В митохондриях NO связывается с гемсодержащими белками дыхательной цепи, включая цитохром с-оксидазу, регулируя скорость окис-

лительного фосфорилирования. В условиях ишемии–реперфузии такие взаимодействия способствуют ограничению чрезмерного образования активных форм кислорода и снижению повреждения клеток [8]. Основные эффекты NO в организме человека представлены на рис. 1.

2. Патофизиология нарушений обмена оксида азота при операциях в условиях ИК

При операциях с ИК формируется выраженное нарушение биодоступности NO, что обусловлено сочетанием гемодинамических, воспалительных и гемолитических факторов. Контакт крови с искусственными поверхностями контура ИК, активация комплемента, системный воспалительный ответ и ишемия–реперфузия приводят к эндотелиальной дисфункции и снижению активности эндотелиальной NO-синтазы [9]. Одновременно усиливается образование активных форм кислорода, прежде всего супероксидного анион-радикала, который быстро взаимодействует с NO с образованием пероксинитрита, тем самым уменьшая его биологическую доступность [10].

Дополнительным механизмом является гемолиз, возникающий в условиях механической травматизации эритроцитов в контуре ИК. Свободный гемоглобин в плазме обладает высокой аффинностью к NO и активно его инактивирует. Это приводит к утрате вазодилатирующего эффекта, усилению вазоконстрикции и нарушению микроциркуляции. Параллельно высвобождаемая из эритроцитов аргиназа снижает доступность L-аргинина – субстрата для синтеза NO, что дополнительно ограничивает его эндогенную продукцию [11].

Снижение биодоступности NO рассматривается как универсальный механизм развития ряда патологических состояний. Дефицит NO сопровождается вазоконстрикцией, активацией тромбоцитов, усилением воспаления и прогрессированием эндотелиальной дисфункции [12]. Основные механизмы органных дисфункций при снижении биодоступности NO представлены на рис. 2.

3. Органопротекция оксидом азота в кардиохирургии: текущие данные

3.1. Кардиопротекция

При выполнении кардиохирургических вмешательств с использованием аппарата ИК и пережатием аорты неизбежно формируется состояние глобальной ишемии миокарда с последующей реперфузией. Даже при применении современных кардиоплегических растворов и оптимизации перфузионных режимов ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) остается ключевым фактором развития послеоперационной дисфункции сердца. В его основе лежит сложный многоуровневый патогенетический каскад, включающий митохондриальную дисфункцию, избыточную генерацию активных форм кислорода, кальциевую перегрузку кардиомиоцитов, эндотелиальную активацию,

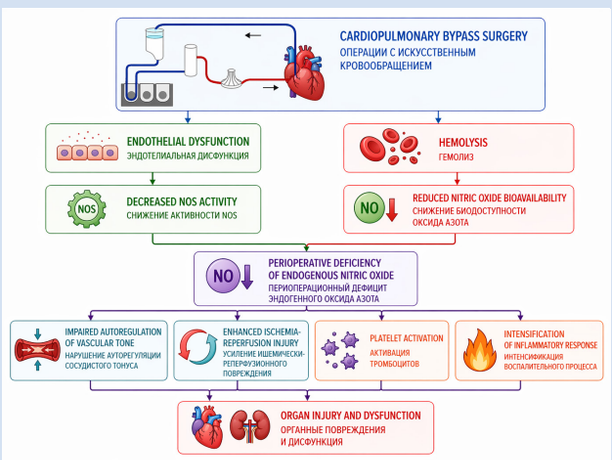


Рисунок 2 Механизмы органных дисфункций при снижении биодоступности оксида азота
Figure 2. Mechanisms of organ dysfunction in reduced nitric oxide bioavailability

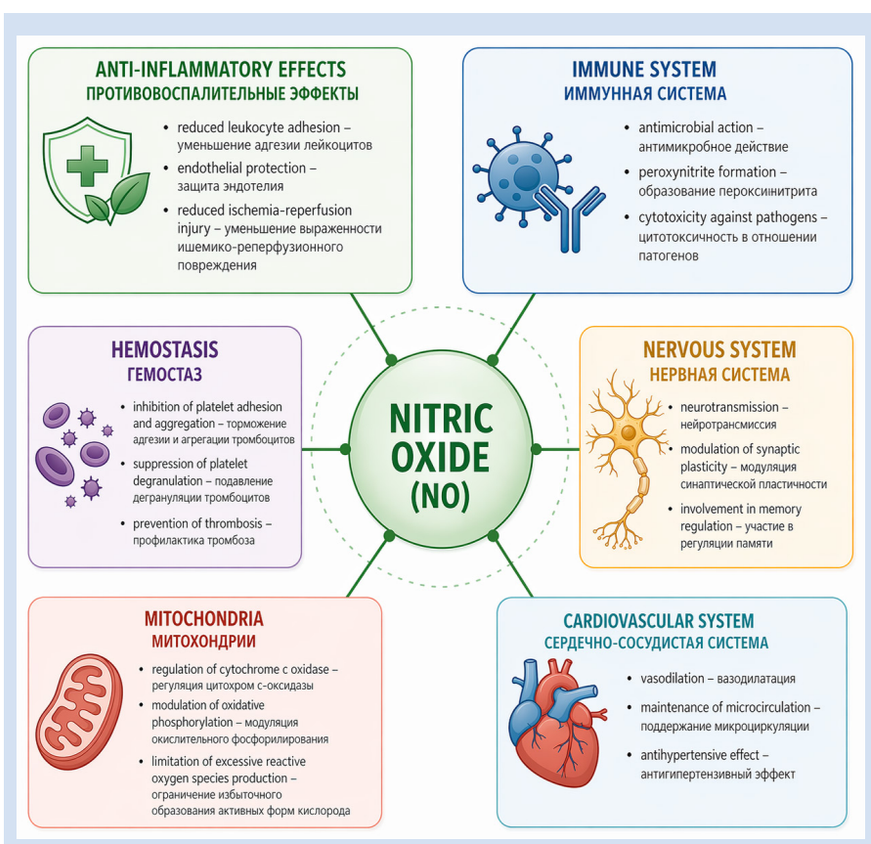


Рисунок 1. Основные эффекты оксида азота в организме человека
Figure 1. Main effects of nitric oxide in the human body

микроциркуляторные расстройства и выраженную воспалительную реакцию [13].

На клеточном уровне ишемия приводит к истощению запасов аденозинтрифосфата (АТФ), нарушению работы ионных насосов и внутриклеточному накоплению кальция. Реперфузия, хотя и восстанавливает доставку кислорода, парадоксально усиливает повреждение за счет резкого всплеска оксидативного стресса и открытия митохондриальной поры переменной проницаемости. Это сопровождается утратой мембранного потенциала митохондрий, дальнейшим снижением синтеза АТФ и запуском апоптотических и некротических механизмов гибели клеток. Параллельно развивается воспалительная инфильтрация миокарда с высвобождением цитокинов и активацией молекул адгезии [14].

Клинически ИРП проявляется снижением сократительной способности миокарда, развитием синдрома низкого сердечного выброса, увеличением потребности в инотропной и вазопрессорной поддержке, а также повышением концентрации кардиоспецифических маркеров повреждения – тропонина I и КФК-МВ [15]. По данным различных исследований, частота периоперационного повреждения миокарда варьирует от 3 до 30 %, оказывая существенное влияние на показатели госпитальной летальности и длительность пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии [16].

Экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о важной роли эндогенного NO в регуляции устойчивости миокарда к ишемии. Снижение активности NO-синтазы или ее фармакологическое ингибирование сопровождается увеличением зоны инфаркта и усугублением реперфузионного повреждения [17]. Напротив, экзогенное введение NO или его доноров в моделях ишемии-реперфузии приводит к уменьшению объема некроза и улучшению функционального восстановления миокарда [18]. Несмотря на большое количество работ, точный молекулярный механизм кардиопротекторного действия NO остается предметом научной дискуссии.

Одним из ключевых объяснений защитного эффекта является участие NO в феномене ишемического прекондиционирования. Прекондиционирование представляет собой адаптивную реакцию, при которой кратковременные эпизоды сублетальной ишемии повышают устойчивость миокарда к последующему более тяжелому ишемическому воздействию. NO играет центральную роль как в ранней, так и в поздней фазах этого феномена.

Ранняя фаза развивается в течение нескольких минут после ишемического стимула и сохраняется несколько часов. Она реализуется через сложные сигнальные взаимодействия NO с аденозином, брадикинином и активными формами кислорода. В этот период активируются как цГМФ-зависимые, так и независимые механизмы, включая S-нитрозилирование белков и модуляцию активности протеинкиназ [19]. Экспериментально показано, что блокада NO-синтазы предотвращает формирование ранней кардиопротекции [20], тогда как стимуляция эндогенной продукции NO воспроизводит защитный эффект [21]. В моделях острого инфаркта миокарда при нормотермическом ИК введение NO в контур перфузии сопровождалось уменьшением зоны инфаркта и повышением порога возникновения аритмий [22].

Поздняя фаза прекондиционирования формируется спустя 12–24 часа и характеризуется более продолжительным кардиозащитным действием. В этой фазе NO выступает как триггер и медиатор защитного ответа. Его ключевая роль подтверждается тем, что ингибирование NO-синтазы блокирует развитие поздней кардиопротекции, тогда как введение доноров NO воспроизводит данный эффект. В индукции поздней фазы участвуют активные формы кислорода, протеинкиназа Cε, тирозинкиназы JAK1/2, сигнальный путь STAT1/3 и последующая экспрессия индуцибельной NO-синтазы. Предполагается двухэтапный механизм: эндотелиальная NO-синтаза обеспечивает быстрый кратковременный выброс NO, инициируя защитную программу, тогда как iNOS поддерживает повышенную продукцию NO в течение 24–72 часов, обеспечивая пролонгированную устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии. Клинически это проявляется уменьшением размера инфаркта, сохранением сократительной функции и повышением электрической стабильности миокарда [23].

Крупный анализ, проведенный R. Bolli и включивший более 100 исследований, подтвердил, что подавление эндогенной активности NO-синтазы усугубляет ИРП, тогда как экзогенное введение NO оказывает кардиопротективное действие [24]. Центральным молекулярным механизмом формирования защитного фенотипа считается NO-зависимая активация растворимой гуанилатциклазы с образованием цГМФ и последующей активацией протеинкиназы G, которая воздействует на митохондриальные структуры, способствуя открытию митохондриальных K_ATP-каналов и подавлению открытия mPTP, что предотвращает утрату мембранного потенциала и снижает апоптотическую гибель кардиомиоцитов [25]. Дополнительным механизмом рассматривается NO-зависимая индукция циклооксигеназы-2 с образованием цитопротекторных простагландинов [26].

Терапевтическое применение NO также способствует уменьшению феномена «no-reflow», ограничивает лейкоцитарную инфильтрацию, снижает экспрессию молекул адгезии и продукцию провоспалительных цитокинов (IL1β, IL-6, IL-8), одновременно повышая уровень противовоспалительного

IL-10. Отмечается снижение маркеров системного воспаления, включая P-селектин. Метаболическая стабилизация проявляется уменьшением концентрации лактата и глюкозы, что отражает улучшение тканевой перфузии и оптимизацию энергетического обмена в условиях реперфузии [27].

Отдельное значение имеет влияние ингаляционного NO на гемодинамику правого желудочка. Благодаря селективной легочной вазодилатации он снижает легочное сосудистое сопротивление, уменьшая постнагрузку на правый желудочек, оптимизирует его насосную функцию и снижает потребность миокарда в кислороде. В клинической практике ингаляционный NO применяется для профилактики и лечения правожелудочковой недостаточности, в том числе у пациентов с легочной гипертензией после трансплантации сердца. Снижение давления наполнения правых отделов сердца способствует уменьшению венозного застоя и оказывает опосредованное нефропротективное действие за счет улучшения почечной перфузии, ослабляя проявления кардиоренального синдрома [28].

В клинических исследованиях продемонстрировано сокращение продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [29, 30], уменьшение времени пребывания в отделении интенсивной терапии и снижение частоты синдрома низкого сердечного выброса. Однако крупные многоцентровые рандомизированные исследования продемонстрировали неоднозначные результаты по клиническим исходам, таким как летальность и необходимость экстракорпоральной поддержки [31]. Более выраженные преимущества наблюдаются в однородных популяциях высокого риска, в частности у педиатрических кардиохирургических пациентов [32].

Таким образом, NO играет многогранную роль в регуляции устойчивости миокарда к ИРП, реализуя свои эффекты через сложные сигнальные и метаболические механизмы. Несмотря на наличие данных о кардиопротективных эффектах, оснований для рутинного применения NO с целью защиты миокарда в настоящее время недостаточно.

3.2. Нефропротекция

ОПП остается одним из наиболее частых и клинически значимых осложнений кардиохирургических вмешательств, выполняемых с применением ИК. По данным различных исследований, его частота варьирует от 5 до 42%, тогда как необходимость проведения заместительной почечной терапии возникает у 1–5% пациентов. Даже незначительное, в том числе субклиническое, снижение функции почек существенно ухудшает прогноз: возрастает госпитальная летальность, увеличивается продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и ухудшаются отдаленные результаты лечения [33].

Формирование кардиохирургического ОПП имеет многофакторную природу. Существенную роль играют эпизоды ишемии и последующей реперфузии, снижение почечной перфузии, активация нейрогуморальных механизмов, воздействие нефротоксических факторов, а также венозный застой и повышение внутрибрюшного давления. Проведение ИК сопровождается снижением перфузионного давления и активацией симпатической нервной системы с запуском ренин–ангиотензин–альдостеронового каскада. Эти изменения приводят к нарушению регуляции сосудистого тонуса, расстройству водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия, формированию задержки натрия и жидкости, что утяжеляет течение раннего послеоперационного периода [34].

Значимый вклад в патогенез ОПП вносит системная воспалительная реакция, возникающая вследствие контакта крови с поверхностями экстракорпорального контура и механического воздействия насосных систем. Усиленная продукция активных форм кислорода формирует оксидативный стресс, а выраженная симпатическая активация и повышение уровня катехоламинов способствуют развитию шок-индуцированной эндотелиопатии [35]. Повреждение эндотелиального гликокаликса облегчает адгезию форменных элементов крови к сосудистой стенке, активирует нейтрофилы и поддерживает локальное воспаление [36]. На этом фоне нарушается эндотелий-зависимая вазодилатация, опосредованная NO, что усугубляет микроциркуляторные расстройства.

Дополнительным патогенетическим фактором является гемолиз, неизбежно сопровождающий ИК. Повышение концентрации свободного гемоглобина приводит к связыванию NO и снижению его биодоступности, что вызывает вазоконстрикцию и ишемическое повреждение тканей [9]. Одновременно из разрушенных эритроцитов высвобождается аргиназа-1, уменьшающая доступность L-аргинина – основного субстрата для синтеза NO [11]. В результате формируется выраженный дефицит NO, наиболее значимый в период проведения ИК. Учитывая исходно низкую оксигенацию почечной ткани, снижение биодоступности NO особенно неблагоприятно отражается на функции почек.

При этом, экзогенное введение NO в условиях ишемии-реперфузии способствует оптимизации митохондриального дыхания, уменьшению TNF-α-опосредованного апоптоза и снижению степени клеточного повреждения. NO оказывает многостороннее защитное действие: уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов, снижает экспрессию молекул адгезии, ограничивает оксидативный стресс, подавляет апоптоз и способствует сохранению структурной целостности канальцевого эпителия [37]. Совокупность этих эффектов

поддерживает клубочковую фильтрацию и ограничивает глубину органного повреждения.

Фармакологическая активация NO-зависимых сигнальных путей также рассматривается как перспективное направление нефропротекции. Такие препараты, как литий, ресвератрол, эритропоэтин и дексмедетомидин, способны усиливать экспрессию NO-синтаз, снижать выраженность воспалительной реакции и улучшать канальцевую и клубочковую функцию [38].

Клинические данные о нефропротективных эффектах экзогенного NO постепенно накапливаются. В исследовании Н.О. Каменщикова и соавторов подача NO в контур аппарата ИК в дозе 40 ppm сопровождалась снижением уровней биомаркеров почечного повреждения и улучшением функциональных показателей почек [39]. В более крупном исследовании с участием 244 пациентов, перенесших плановое протезирование клапанов сердца, периоперационная доставка NO в контуры ИК и ИВЛ во время операции и в течение 24 часов после нее приводила к снижению частоты ОПП, уменьшению прогрессирования до третьей стадии хронической болезни почек и снижению частоты серьезных неблагоприятных почечных событий в сроки 30 дней, 90 дней и 1 год после вмешательства [40].

В другом исследовании, включившем 136 пациентов с хронической болезнью почек, перенесших операции с ИК, применение NO ассоциировалось со снижением частоты ОПП с 39,7% до 23,5%. Через шесть месяцев после операции скорость клубочковой фильтрации была достоверно выше в группе NO по сравнению с контролем. Кроме того, в этой группе реже регистрировалась послеоперационная пневмония, что указывает на возможный системный органопротективный эффект терапии [41].

Метаанализ доступных исследований подтвердил, что периоперационное введение NO связано со снижением риска ОПП при кардиохирургических вмешательствах [42]. При этом важное значение имеет время начала терапии: введение NO после отлучения от аппарата ИК не продемонстрировало значимого влияния на частоту ОПП, тогда как начало подачи NO одновременно с запуском ИК достоверно снижало риск ОПП [43].

Таким образом, NO рассматривается как важный компонент патогенетически обоснованной стратегии профилактики кардиохирургического ОПП. Его влияние реализуется через сосудистые, противовоспалительные, антиоксидантные и антиапоптотические механизмы, а эффективность во многом определяется своевременностью введения.

3.3. Пульмонопротекция

Согласно данным клинических наблюдений, у четверти пациентов после кардиохирургических вмешательств дыхательные расстройства сохраняются в течение первой недели после операции [44].

Послеоперационные нарушения функции легких при кардиохирургических операциях во многом обусловлены развитием ИРП легочной ткани. Данный патологический процесс инициирует сложный каскад воспалительных, метаболических и микроциркуляторных изменений, которые формируют основу респираторных осложнений в раннем послеоперационном периоде [45].

Во время ИК легкие частично исключаются из системной перфузии, что сопровождается выраженным энергетическим дефицитом. Содержание АТФ в легочной ткани быстро снижается, нарушается функция АТФ-зависимых ионных насосов, развивается дисфункция митохондрий [46]. В фазу реперфузии происходит интенсивная генерация активных форм кислорода, что инициирует процессы перекисного окисления липидов, повреждение белков и нуклеиновых кислот, а также активацию провоспалительных сигнальных путей [47].

Воспалительная реакция характеризуется трансэндотелиальной миграцией лейкоцитов с их накоплением во внесосудистом пространстве. Повышается проницаемость сосудистой стенки, формируются микротромбы, повреждаются альвеолоциты. Усиленная агрегация тромбоцитов и вазоконстрикция в малом круге кровообращения дополнительно усугубляют нарушения микроциркуляции, способствуя прогрессированию тканевой гипоксии [46].

Совокупность этих механизмов приводит к нарушению барьерной функции альвеолярно-капиллярной мембраны, развитию некардиогенного отека легких и выраженному дисбалансу вентиляционно-перфузионных отношений. Увеличивается внутрилегочный шунт, формируется гипоксемия. Дополнительным неблагоприятным фактором становится снижение синтеза сурфактанта, что уменьшает комплаентность легочной ткани, тогда как повышение легочного сосудистого сопротивления способствует нарастанию интерстициального и альвеолярного отека [48].

Ингаляционный NO рассматривается как один из перспективных методов фармакологической защиты легочной ткани в периоперационном периоде. Благодаря селективному вазодилатирующему действию преимущественно в сосудах малого круга кровообращения и умеренному бронходилатирующему эффекту, он снижает легочное сосудистое сопротивление и сопротивление дыхательных путей, способствуя улучшению вентиляции и оптимизации вентиляционно-перфузионного соотношения [49].

Помимо гемодинамического эффекта, NO обладает выраженными противовоспалительными свойствами. Его применение ассоциируется со снижением продукции провоспалительных цито-

кинов, уменьшением адгезии и миграции нейтрофилов и моноцитов, ограничением их секвестрации в легочной ткани и подавлением агрегации тромбоцитов. Кроме того, NO способен уменьшать интенсивность перекисного окисления липидов и частично инактивировать активные формы кислорода, снижая выраженность оксидативного стресса [48].

В экспериментальных моделях кардиохирургических операций ингаляция NO в концентрации 80 ppm во время ИК сопровождалась улучшением оксигенационной функции легких, уменьшением клеточной инфильтрации и увеличением доли функционирующих альвеол. Одновременно отмечалось повышение уровня АТФ и снижение концентрации лактата в легочной ткани, что свидетельствует о более благоприятном метаболическом профиле и меньшей выраженности ИРП [50].

Клинические исследования подтверждают терапевтический потенциал данного подхода. Периоперационное применение ингаляционного NO в дозе 80 ppm у пациентов с высоким риском респираторных осложнений достоверно улучшало показатели оксигенации через 24 ч после операции. Отмечалось снижение фракции внутрилегочного шунта, уменьшение частоты развития острой дыхательной недостаточности почти в два раза и послеоперационной пневмонии более чем в два раза. В совокупности это сопровождалось более благоприятным течением послеоперационного периода и улучшением клинических исходов [34].

Таким образом, NO рассматривается как перспективный фармакологический метод пульмонопротекции в периоперационном периоде, способный модулировать ИРП, снижать выраженность воспалительной реакции и улучшать вентиляционно-перфузионные отношения, что потенциально способствует уменьшению частоты и тяжести послеоперационных респираторных осложнений у кардиохирургических пациентов.

3.4. Пневмония и инфекционный контроль

Нозокомиальная пневмония у пациентов кардиохирургического профиля относится к числу наиболее частых и клинически значимых осложнений раннего послеоперационного периода. По данным различных исследований, ее частота достигает 22% после операций аортокоронарного шунтирования и протезирования клапанов сердца и может увеличиваться до 36,9% при хирургической коррекции расслоения аорты. Развитие НП существенно ухудшает прогноз, увеличивает продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и ассоциируется с ростом летальности [51].

Одним из ключевых патогенетических факторов является применение ИК, сопровождающееся активацией системной воспалительной реакции, гемолизом и повреждением форменных элементов крови. Нарушение перфузии легочной ткани в условиях ИК с последующей реперфузией способствует развитию ИРП и формированию благоприятных условий для инфекционного процесса. Существенную роль играет ИВЛ, повышающая риск колонизации дыхательных путей госпитальной флорой. Дополнительными факторами являются интраоперационная гипотермия, массивные гемотрансфузии, нарушение каркасной целостности грудной клетки и ограничение ее физиологической экскурсии. В послеоперационном периоде выраженный болевой синдром подавляет кашлевой рефлекс, что ухудшает дренажную функцию бронхиального дерева и способствует застою бронхиального секрета.

В этиологической структуре НП у кардиохирургических больных доминируют грамотрицательные микроорганизмы, отличающиеся высокой лекарственной устойчивостью и способностью к формированию биопленок. Эти особенности существенно осложняют проведение антибактериальной терапии и способствуют хронизации инфекционного процесса [52].

В последние годы активно изучается возможность применения ингаляционного NO при инфекционно-воспалительных заболеваниях легких. Накоплен опыт его использования при вирусных пневмониях, включая инфекции, вызванные SARS-CoV-2, [53]. В экспериментальной модели синегнойной пневмонии у крыс продемонстрирован положительный терапевтический эффект ингаляционного NO, проявлявшийся снижением бактериальной нагрузки и выраженности воспаления [54].

Антимикробное действие NO и его реакционноспособных производных реализуется посредством многоуровневого воздействия на клеточные структуры возбудителя. NO способен повреждать генетический материал микроорганизмов за счет дезаминирования азотистых оснований ДНК, формирования перекрестных сшивок между ее цепями и подавления механизмов репарации, а также ингибирования рибонуклеотидредуктазы, что нарушает синтез дезоксирибонуклеотидов и препятствует репликации вирусной РНК. Кроме того, он ингибирует рибонуклеотидредуктазу. Существенное значение имеет угнетение энергетического обмена бактерий вследствие инактивации железо-серных кластеров в системе переноса электронов и подавления активности ферментных комплексов, обеспечивающих клеточное дыхание [55].

Кроме того, NO взаимодействует с аминокислотными остатками цистеина, метионина, триптофана и тирозина в структуре белков микроорганизмов, изменяя их конформацию и функциональную активность. Он влияет на метаболизм глутамина и подавляет активность цинксодержащих ферментов

бактериальной клетки, что дополнительно нарушает внутриклеточные биохимические процессы.

Антимикробный эффект обусловлен не только самим NO, но и его активными метаболитами – пероксинитритом, диоксидом, триоксидом и тетраоксидом азота, а также S-нитрозотиолами. Эти соединения усиливают оксидативные механизмы врожденного иммунитета, включая «респираторный взрыв» нейтрофилов, и вызывают повреждение мембран, белков и нуклеиновых кислот микроорганизмов. Чувствительность бактерий к NO во многом определяется особенностями их тиолового обмена: стафилококки, обладающие относительным дефицитом внутриклеточных тиолов, демонстрируют более высокую восприимчивость, тогда как микроорганизмы с сохраненным тиоловым пулом характеризуются большей устойчивостью [55].

Отдельного внимания заслуживает влияние NO на биопленки – один из ключевых механизмов персистенции госпитальной инфекции. Показано, что NO способен индуцировать дисперсию биопленочных структур за счет активации бактериальных фосфодиэстераз и снижения концентрации внутриклеточных сигнальных молекул, регулирующих их формирование. Это способствует переходу бактерий в планктонную форму и потенциально повышает их чувствительность к антибактериальным препаратам [56].

В экспериментальных условиях продемонстрирован прямой антибактериальный эффект высоких концентраций NO (200 ppm) в отношении основных возбудителей внутрибольничной пневмонии in vitro, включая Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii и Pseudomonas aeruginosa [57]. У пациентов с муковисцидозом ингаляция NO сопровождалась уменьшением количества и плотности биопленок при хронической инфекции Pseudomonas aeruginosa [54].

Клинические данные свидетельствуют о перспективности применения NO для профилактики и лечения нозокомиальных пневмоний после кардиохирургических вмешательств [58]. Использование ингаляционного NO в концентрации 200 ppm трижды в сутки продемонстрировало благоприятный профиль безопасности и клиническую эффективность: отмечалось сокращение продолжительности антибактериальной терапии, реже требовалась смена схем антибиотиков, улучшались показатели оксигенации и быстрее нормализовались лабораторные маркеры воспаления [59].

Кроме того, подача NO в дозе 80 ppm в контур аппарата ИК и ИВЛ ассоциировалась со снижением частоты послеоперационной пневмонии, что позволяет рассматривать данный метод не только как лечебный, но и как потенциально профилактический компонент комплексной терапии у кардиохирургических больных [48].

3.5. Защита органов спланхнического бассейна и барьерная функция кишечника

Несмотря на относительно низкую частоту абдоминальных осложнений после кардиохирургических операций (не более 5% в структуре всех послеоперационных неблагоприятных событий), их развитие характеризуется крайне тяжелым течением и чрезвычайно высокой летальностью, достигающей 70–100% [60].

Одним из ведущих патогенетических механизмов поражения органов брюшной полости при вмешательствах с использованием ИК также является ИРП. В условиях ИК формируется выраженная кишечная гипоперфузия, сопровождающаяся нарушениями микроциркуляции, снижением доставки кислорода и субстратов энергетического обмена к слизистой оболочке [61]. Реперфузия ишемизированной ткани инициирует интенсивный оксидативный стресс, повреждение энтероцитов и деструкцию межклеточных контактов. В результате нарушается целостность кишечного барьера, увеличивается его проницаемость и создаются условия для транслокации бактерий и эндотоксинов в системный кровоток с последующим развитием бактериемии и системной воспалительной реакции [62].

Реперфузия кишечника сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов и бактериальных липополисахаридов, что поддерживает и усиливает системный воспалительный ответ. Запускается каскад вторичных повреждений, затрагивающих отдаленные органы и системы, включая легкие, с возможным формированием острого повреждения легких. Важно отметить, что представители нормальной кишечной микробиоты – такие как Klebsiella pneumoniae, бактерии семейства Enterobacteriaceae и Enterococcus faecium – в физиологических условиях не индуцируют воспаление, однако при нарушении барьерной функции слизистой оболочки могут становиться источником генерализованной инфекции и септических осложнений [63].

NO играет значимую роль в поддержании физиологического гомеостаза органов спланхнической зоны. Он участвует в регуляции моторной активности кишечника, контролирует желчеотделение, обеспечивает адекватную перфузию слизистой оболочки желудка и кишечника, способствует защите гепатоцитов от токсического воздействия и обладает антиоксидантными свойствами. Снижение биодоступности NO во время кардиохирургических операций может приводить к нарушению этих регуляторных механизмов и способствовать развитию дисфункции органов брюшной полости [9].

В экспериментальных моделях операций с ИК и гипотермическим циркуляторным арестом экзогенное введение NO продемонстрировало выраженный

протективный эффект в отношении кишечной ткани. В группах с ингаляцией NO отмечалось более быстрое восстановление перистальтики, что свидетельствует о лучшем сохранении функциональной активности кишечника. Повышение уровня АТФ в биоптатах после прекращения ИК указывало на сохранность митохондриальной функции даже в условиях тяжелой ишемии [50, 64]. Одновременно фиксировалось снижение концентрации кишечного белка, связывающего жирные кислоты (i-FABP) – чувствительного маркера повреждения энтероцитов, что отражает меньшую степень структурного повреждения слизистой оболочки при использовании экзогенного NO [65].

Клинические данные подтверждают полученные экспериментальные результаты. При операциях на дуге аорты с циркуляторным арестом доставка NO в контур ИВЛ и аппарата ИК оказывала органопротективное влияние на органы спланхнической системы. Применение NO ассоциировалось со снижением уровней i-FABP, креатинина и билирубина, что свидетельствует об уменьшении выраженности кишечного, почечного и гепатобилиарного повреждения. Кроме того, отмечались более раннее восстановление моторной функции кишечника, снижение частоты послеоперационной пневмонии и сокращение сроков пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии [66].

Таким образом, экзогенный NO рассматривается как перспективный компонент комплексной органопротективной стратегии при кардиохирургических вмешательствах высокого риска, направленной на снижение частоты тяжелых абдоминальных осложнений и улучшение клинических исходов.

4. Перспективы дальнейших исследований

Несмотря на расширение клинического опыта применения ингаляционного NO в кардиохирургии и интенсивной терапии, ряд принципиальных аспектов его использования остается окончательно не определенным. Вопросы выбора дозы, продолжительности терапии, оптимального времени ее начала и критериев отбора пациентов требуют дальнейшей стандартизации на основе крупных рандомизированных клинических исследований.

Одной из наиболее дискуссионных проблем остается определение оптимальной концентрации NO, времени начала и длительности его введения. Показано, что начало терапии после отлучения пациента от аппарата ИК не сопровождается снижением риска ОПП. В то же время введение NO с момента запуска ИК ассоциируется со значимым снижением риска развития ОПП [51]. Эти данные подчеркивают принципиальную важность своевременного начала терапии и указывают на необходимость раннего вмешательства в патогенетический каскад ИРП.

Не менее значимой остается проблема стратификации пациентов по риску органной дисфункции. Очевидно, что терапия NO не должна носить универсальный характер. Наибольшую потенциальную пользу могут получать пациенты с длительным ИК, циркуляторным арестом, выраженной легочной гипертензией, высоким риском нозокомиальной пневмонии, а также больные с исходным эндогенным дефицитом NO. К последним относятся пациенты с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, мультифокальным атеросклерозом, сниженной фракцией выброса левого желудочка, недавним инфарктом миокарда или гипертрофией миокарда. Дополнительного изучения требует определение базального уровня метаболитов NO в крови и концентрации выдыхаемого NO как возможных маркеров персонализации терапии.

Существующие клинические исследования демонстрируют положительную тенденцию, однако не позволяют сделать однозначные выводы о влиянии NO на клинически значимые исходы. Это во многом обусловлено отсутствием четко определенной целевой когорты пациентов, гетерогенностью протоколов введения и недостаточной стандартизацией режимов терапии. Остаются не до конца выясненными органоспецифические механизмы его защитного действия и отдаленные эффекты модуляции путей NO.

Существенным ограничением широкого внедрения NO остается его применение вне зарегистрированных показаний в контексте адъювантной органопротекции. Это требует проведения масштабных клинических исследований, способных сформировать доказательную базу для включения терапии NO в стандарты периоперационного ведения кардиохирургических пациентов.

Таким образом, дальнейшее развитие концепции периоперационной органопротекции с использованием NO требует комплексного подхода, включающего клиническую стратификацию пациентов, оптимизацию режимов терапии и углубленное изучение молекулярных механизмов действия NO.

Заключение

Оксид азота представляет собой перспективный инструмент органопротекции в кардиохирургии. Его плейотропные молекулярные эффекты – индукция и медиация феномена прекондиционирования, вазодилатация, антиагрегантное действие, противовоспалительная активность и модуляция митохондриальной функции – позволяют рассматривать оксид азота как потенциальный компонент комплексной мультиорганной защиты.

Несмотря на обнадеживающие данные экспериментальных и клинических исследований, остаются нерешенные вопросы, касающиеся опти-

мальных режимов применения и отбора пациентов. Дальнейшие многоцентровые рандомизированные исследования необходимы для окончательной оценки эффектов периоперационной NO-терапии в современной кардиохирургии.

Конфликт интересов

М.А. Тё заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.К. Подоксенов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Кояниди заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Кравченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.С. Козулин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.О. Каменщиков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

По теме ФНИ № 125041705260-5 «Медицинские газы в сердечно-сосудистой хирургии: импорт, опережающие технологии и влияние на клинические исходы», дата регистрации – 17.04.2025.

Информация об авторах

Тё Марк Артурович, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2672-6136

Подоксенов Юрий Кириллович, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8939-2340

Кояниди Александр Юрьевич, врач-ординатор отделения анестезиологии и реанимации научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-8457-2497

Кравченко Игорь Валерьевич, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0841-4673

Козулин Максим Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0003-8322-0200

Каменщиков Николай Олегович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией медицины критических состояний научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4289-4439

Author Information Form

Tyo Mark A., PhD, Research Fellow at the Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2672-6136

Podoksenov Yuri K., PhD, MD, Leading Researcher at the Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8939-2340

Koyanidi Alexander Yu., Resident Physician of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-8457-2497

Kravchenko Igor V., PhD, Research Fellow at the Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0841-4673

Kozulin Maxim S., Junior Researcher at the Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-8322-0200

Kamenshchikov Nikolai O., PhD, MD, Head of the Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4289-4439

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

КНО – 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

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

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

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

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

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

KNO – 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. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J. 1992;6(12):3051-3064. doi:10.1096/fasebj.6.12.1381691

2. O'Dell T.J., Hawkins R.D., Kandel E.R., Arancio O. Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger. Proc Natl Acad Sci USA. 1991;88(24):11285-11289. doi:10.1073/pnas.88.24.11285

3. Mónica F.Z., Bian K., Murad F. The Endothelium-Dependent Nitric Oxide-cGMP Pathway. Adv Pharmacol. 2016;77:1-27. doi:10.1016/bs.apha.2016.05.001

4. Procter N.E., Chong C.R., Sverdlov A.L., et al. Aging of platelet nitric oxide signaling: pathogenesis, clinical implications, and therapeutics. Semin Thromb Hemost. 2014;40(6):660-668. doi:10.1055/s-0034-1389082

5. Ratnam S., Mookerjea S.. The regulation of superoxide generation and nitric oxide synthesis by C-reactive protein. Immunology. 1998;94(4):560-568. doi:10.1046/j.1365-2567.1998.00552.x

6. Kim F., Pham M., Maloney E., et al. Vascular inflammation, insulin resistance, and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(11):1982-1988. doi:10.1161/ATVBAHA.108.169722

7. Tejero J., Shiva S., Gladwin M.T. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. Physiol Rev. 2019;99(1):311-379. doi:10.1152/physrev.00036.2017

8. Fago A., Crumbliss A.L., Hendrich M.P., et al. Oxygen binding to partially nitrosylated hemoglobin. Biochim Biophys Acta. 2013;1834(9):1894-1900. doi:10.1016/j.bbapap.2013.04.017

9. Vermeulen Windsant I.C., de Wit N.C., Sertorio J.T., et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. Front Physiol. 2014;5:340. doi:10.3389/fphys.2014.00340

10. Wessel D.L., Adatia I., Giglia T.M., et al. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. Circulation. 1993;88(5 Pt 1):2128-2138. doi:10.1161/01.cir.88.5.2128

11. Schnog J.J., Jager E.H., van der Dijs F.P., et al. Evidence for a metabolic shift of arginine metabolism in sickle cell disease. Ann Hematol. 2004;83(6):371-375. doi:10.1007/s00277-004-0856-9

12. Gow A.J., Farkouh C.R., Munson D.A., et al. Biological significance of nitric oxide-mediated protein modifications. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004;287(2):L262-L268. doi:10.1152/ajplung.00295.2003

13. Bical O., Gerhardt M.F., Paumier D., et al. Comparison of different types of cardioplegia and reperfusion on myocardial metabolism and free radical activity. Circulation. 1991;84(5 Suppl):III375-III379.

14. Guo Y., Stein A.B., Wu W.J., et al. Late preconditioning induced by NO donors, adenosine A1 receptor agonists, and delta1-opioid receptor agonists is mediated by iNOS. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005;289(5):H2251-H2257. doi:10.1152/ajpheart.00341.2005

15. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 2. Circulation. 2001;104(25):3158-3167. doi:10.1161/hc5001.100039

16. Yau J.M., Alexander J.H., Hafley G, et al. Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting (from PRoject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection [PREVENT] IV). Am J Cardiol. 2008;102(5):546-551. doi:10.1016/j.amjcard.2008.04.069

17. Bolli R., Manchikalapudi S., Tang X.L., et al. The protective effect of late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits is mediated by nitric oxide synthase. Evidence that nitric oxide acts both as a trigger and as a mediator of the late phase of ischemic preconditioning. Circ Res. 1997;81(6):1094-1107. doi:10.1161/01.res.81.6.1094

18. Пичугин В. В., Сейфетдинов И. Р., Медведев А. П., Домнин С. Е. Ингаляционный оксид азота в профилактике ишемических и реперфузионных повреждений сердца при операциях с искусственным кровообращением. Медицинский альманах. 2019; 1 (58): 70-90.

19. Billah M., Ridiandries A., Allahwala U., et al. Circulating mediators of remote ischemic preconditioning: search for the missing link between non-lethal ischemia and cardioprotection. Oncotarget. 2019;10(2):216-244. doi:10.18632/oncotarget.26537.

20. Lochner A., Marais E., Genade S., Moolman J.A. Nitric oxide: a trigger for classic preconditioning?. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000;279(6):H2752-H2765. doi:10.1152/ajpheart.2000.279.6.H2752

21. Nakano A., Liu G.S., Heusch G., et al. Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger of classical ischemic preconditioning. J Mol Cell Cardiol. 2000;32(7):1159-1167. doi:10.1006/jmcc.2000.1152

22. Каменщиков Н.О., Мандель И. А., Подоксенов Ю. К. и др. Защита миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения посредством подачи оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при проведении искусственного кровообращения. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017;4(16):59-78.

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

24. Bolli R. The late phase of preconditioning. Circ Res. 2000;87(11):972-983. doi:10.1161/01.res.87.11.972

25. Sasaki N., Sato T., Ohler A., et al. Activation of mitochondrial ATP-dependent potassium channels by nitric oxide. Circulation. 2000;101(4):439-445. doi:10.1161/01.cir.101.4.439

26. Shinmura K., Xuan Y.T., Tang X.L., et al. Inducible nitric oxide synthase modulates cyclooxygenase-2 activity in the heart of conscious rabbits during the late phase of ischemic preconditioning. Circ Res. 2002;90(5):602-608. doi:10.1161/01.res.0000012202.52809.40

27. Kolcz J., Karnas E., Madeja Z., Zuba-Surma E.K. The cardioprotective and anti-inflammatory effect of inhaled nitric oxide during Fontan surgery in patients with single ventricle congenital heart defects: a prospective randomized study. J Intensive Care. 2022;10(1):48. doi:10.1186/s40560-022-00639-y

28. Liu K., Wang H., Yu S.J., Tu G.W., Luo Z. Inhaled pulmonary vasodilators: a narrative review. Ann Transl Med. 2021;9(7):597. doi:10.21037/atm-20-4895

29. Potapov E., Meyer D., Swaminathan M., et al. Inhaled nitric oxide after left ventricular assist device implantation: a prospective, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. J Heart Lung Transplant. 2011;30(8):870-878. doi:10.1016/j.healun.2011.03.005

30. Gianetti J., Del Sarto P., Bevilacqua S., et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127(1):44-50. doi:10.1016/j.jtcvs.2002.08.001

31. James C., Millar J., Horton S., et al. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. Intensive Care Med. 2016;42(11):1744-1752. doi:10.1007/s00134-016-4420-6

32. Михайлова А.А., Ивкин А.А., Григорьев Е.В. Перспективы применения ингаляционного оксида азота с целью органопротекции при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения: аналитический обзор. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S):217-229.

33. Kertai M.D., Zhou S., Karhausen J.A., et al. Platelet Counts, Acute Kidney Injury, and Mortality after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. Anesthesiology. 2016;124(2):339-352. doi:10.1097/ALN.0000000000000959

34. Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Дьякова М.Л. и др. Острое повреждение почек в кардиохирургии: определение, эпидемиология, исходы и социально-экономическая значимость. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;4(24):11–21.

35. Johansson P.I., Stensballe J., Ostrowski S.R. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. Crit Care. 2017;21(1):25. doi:10.1186/s13054-017-1605-5

36. Gouverneur M., Spaan J.A., Pannekoek H., et al. Fluid shear stress stimulates incorporation of hyaluronan into endothelial cell glycocalyx. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;290(1):. doi:10.1152/ajpheart.00592.2005

37. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N., et al. The Nephroprotective Effect of Nitric Oxide during Extracorporeal Circulation: An Experimental Study. Biomedicines. 2024;12(6):1298. doi:10.3390/biomedicines12061298

38. Elshiekh M., Kadkhodaee M., Seifi B., et al. Up-regulation of nitric oxide synthases by erythropoietin alone or in conjunction with ischemic preconditioning in ischemia reperfusion injury of rat kidneys. Gen Physiol Biophys. 2017;36(3):281-288. doi:10.4149/gpb_2016058

39. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., et al. 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

40. Lei C., Berra L., Rezoagli E., et al. Nitric Oxide Decreases Acute Kidney Injury and Stage 3 Chronic Kidney Disease after Cardiac Surgery. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(10):1279-1287. doi:10.1164/rccm.201710-2150OC

41. Kamenshchikov N.O., Tyo M.A., Berra L., et al. Perioperative Nitric Oxide Conditioning Reduces Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery Patients with Chronic Kidney Disease (the DEFENDER Trial): A Randomized Controlled Trial. Anesthesiology. 2025;143(2):287-299. doi:10.1097/ALN.0000000000005494

42. 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

43. Hu J., Spina S., Zadek F., et al. 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

44. Taggart D.P., el-Fiky M., Carter R., et al. Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 1993;56(5):1123-1128. doi:10.1016/0003-4975(95)90029-2

45. Apostolakis E., Filos K.S., Koletsis E., Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. J Card Surg. 2010;25(1):47-55. doi:10.1111/j.1540-8191.2009.00823.x

46. Ferrari R.S., Andrade C.F. Oxidative Stress and Lung Ischemia-Reperfusion Injury. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015:590987. doi:10.1155/2015/590987

47. Vlastos D., Zeinah M., Ninkovic-Hall G., et al. The effects of ischaemic conditioning on lung ischaemia-reperfusion injury. Respir Res. 2022;23(1):351. doi:10.1186/s12931-022-02288-z

48. Кравченко И.В., Геренг Е.А., Подоксенов Ю.К. и др.Влияние доставки оксида азота на морфофункциональное состояние легких при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование. Пульмонология. 2024;34(3):385-394.

49. Andrabi S.M., Sharma N.S., Karan A., et al. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications. Adv Sci (Weinh). 2023;10(30):e2303259. doi:10.1002/advs.202303259

50. Kamenshchikov N.O., Diakova M.L., Podoksenov Y.K., et al. Potential Mechanisms for Organoprotective Effects of Exogenous Nitric Oxide in an Experimental Study. Biomedicines. 2024;12(4):719. doi:10.3390/biomedicines12040719

51. Wang D., Chen X., Wu J., et al. Development

and Validation of Nomogram Models for Postoperative Pneumonia in Adult Patients Undergoing Elective Cardiac Surgery. Front Cardiovasc Med. 2021;8:750828. doi:10.3389/fcvm.2021.750828

52. Barsić B., Beus I., Marton E., et al. Antibiotic resistance among gram-negative nosocomial pathogens in the intensive care unit: results of 6-year body-site monitoring. Clin Ther. 1997;19(4):691-700. doi:10.1016/s0149-2918(97)80093-8

53. Kamenshchikov N.O., Safaee Fakhr B., Kravchenko I.V., et al. Assessment of continuous low-dose and high-dose burst of inhaled nitric oxide in spontaneously breathing COVID-19 patients: A randomized controlled trial. Nitric Oxide. 2024;149:41-48. doi:10.1016/j.niox.2024.06.003

54. Miller C.C., Hergott C.A., Rohan M., et al. Inhaled nitric oxide decreases the bacterial load in a rat model of Pseudomonas aeruginosa pneumonia. J Cyst Fibros. 2013;12(6):817-820. doi:10.1016/j.jcf.2013.01.008

55. Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Ярошецкий А.И. и др. Исследование эффективности и безопасности высоких доз ингаляционного оксида азота у пациентов с внебольничной пневмонией: пилотное исследование. Пульмонология. 2024;34(3):417-426.

56. Howlin R.P., Cathie K., Hall-Stoodley L., et al. Low-Dose Nitric Oxide as Targeted Anti-biofilm Adjunctive Therapy to Treat Chronic Pseudomonas aeruginosa Infection in Cystic Fibrosis. Mol Ther. 2017;25(9):2104-2116. doi:10.1016/j.ymthe.2017.06.021

57. Калашникова Т.П., Арсеньева Ю.А., Каменщиков Н.О. и др. Антибактериальное действие оксида азота на возбудители госпитальной пневмонии (экспериментальное исследование). Общая реаниматология. 2024;20(3):32-41.

58. Kalashnikova T.P., Kamenshchikov N.O., Arsenyeva Y.A., et al. High-dose inhaled NO for the prevention of nosocomial pneumonia after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: A proof-of-concept prospective randomised study. Pulmonology. 2025;31(1):2471706. doi:10.1080/25310429.2025.2471706

59. Калашникова Т.П., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К. и др. Высокодозная ингаляционная терапия оксидом азота в лечении нозокомиальной пневмонии, развившейся после кардиохирургических операций. Пульмонология. 2025;35(1):61-74.

60. Белов Д.В., Лукин О. П., Фокин А. А. и др. Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: анализ данных за 2011-2021 гг. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2022;78(2):17-25.

61. Wang J., Zhang W., Wu G. Intestinal ischemic reperfusion injury: Recommended rats model and comprehensive review for protective strategies. Biomed Pharmacother. 2021;138:111482. doi:10.1016/j.biopha.2021.111482

62. Chen J., Wang Y., Shi Y., et al. Association of Gut Microbiota With Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:962782.. doi:10.3389/fcimb.2022.962782

63. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. APMIS. 2022;130(12):690-705. doi:10.1111/apm.13225

64. Kamenshchikov N.O., Churilina E.A., Korepanov V.A., et al. Effect of inhaled nitric oxide on intestinal integrity in cardiopulmonary bypass and circulatory arrest simulation: An experimental study. Indian J Anaesth. 2024;68(7):623-630. doi:10.4103/ija.ija_1267_23

65. Подоксенов Ю.К., Чурилина Е.А., Каменщиков Н.О. и др. Защита кишечника за счет доставки оксида азота при моделировании искусственного кровообращения и «циркуляторного ареста»: экспериментальное исследование. Пульмонология. 2024;34(3):375-384

66. Чурилина Е.А., Подоксенов Ю.К., Каменщиков Н.О. и др. Защита органов желудочно-кишечного тракта оксидом азота при операциях на дуге аорты: рандомизированное исследование. Анестезиология и реаниматология. 2025;(4):13 20.

REFERENCES

1. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J. 1992;6(12):3051-3064. doi:10.1096/fasebj.6.12.1381691

2. O'Dell T.J., Hawkins R.D., Kandel E.R., Arancio O. Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger. Proc Natl Acad Sci USA. 1991;88(24):11285-11289. doi:10.1073/pnas.88.24.11285

3. Mónica F.Z., Bian K., Murad F. The Endothelium-Dependent Nitric Oxide-cGMP Pathway. Adv Pharmacol. 2016;77:1-27. doi:10.1016/bs.apha.2016.05.001

4. Procter N.E., Chong C.R., Sverdlov A.L., et al. Aging of platelet nitric oxide signaling: pathogenesis, clinical implications, and therapeutics. Semin Thromb Hemost. 2014;40(6):660-668. doi:10.1055/s-0034-1389082

5. Ratnam S., Mookerjea S.. The regulation of superoxide generation and nitric oxide synthesis by C-reactive protein. Immunology. 1998;94(4):560-568. doi:10.1046/j.1365-2567.1998.00552.x

6. Kim F., Pham M., Maloney E., et al. Vascular inflammation, insulin resistance, and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(11):1982-1988. doi:10.1161/ATVBAHA.108.169722

7. Tejero J., Shiva S., Gladwin M.T. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. Physiol Rev. 2019;99(1):311-379. doi:10.1152/physrev.00036.2017

8. Fago A., Crumbliss A.L., Hendrich M.P., et al. Oxygen binding to partially nitrosylated hemoglobin. Biochim Biophys Acta. 2013;1834(9):1894-1900. doi:10.1016/j.bbapap.2013.04.017

9. Vermeulen Windsant I.C., de Wit N.C., Sertorio J.T., et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. Front Physiol. 2014;5:340. doi:10.3389/fphys.2014.00340

10. Wessel D.L., Adatia I., Giglia T.M., et al. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. Circulation. 1993;88(5 Pt 1):2128-2138. doi:10.1161/01.cir.88.5.2128

11. Schnog J.J., Jager E.H., van der Dijs F.P., et al. Evidence for a metabolic shift of arginine metabolism in sickle cell disease. Ann Hematol. 2004;83(6):371-375. doi:10.1007/s00277-004-0856-9

12. Gow A.J., Farkouh C.R., Munson D.A., et al. Biological significance of nitric oxide-mediated protein modifications. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004;287(2):L262-L268. doi:10.1152/ajplung.00295.2003

13. Bical O., Gerhardt M.F., Paumier D., et al. Comparison of different types of cardioplegia and reperfusion on myocardial metabolism and free radical activity. Circulation. 1991;84(5 Suppl):III375-III379.

14. Guo Y., Stein A.B., Wu W.J., et al. Late preconditioning induced by NO donors, adenosine A1 receptor agonists, and delta1-opioid receptor agonists is mediated by iNOS. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005;289(5):H2251-H2257. doi:10.1152/ajpheart.00341.2005

15. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 2. Circulation. 2001;104(25):3158-3167. doi:10.1161/hc5001.100039

16. Yau J.M., Alexander J.H., Hafley G, et al. Impact

of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting (from PRoject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection [PREVENT] IV). Am J Cardiol. 2008;102(5):546-551. doi:10.1016/j.amjcard.2008.04.069

17. Bolli R., Manchikalapudi S., Tang X.L., et al. The protective effect of late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits is mediated by nitric oxide synthase. Evidence that nitric oxide acts both as a trigger and as a mediator of the late phase of ischemic preconditioning. Circ Res. 1997;81(6):1094-1107. doi:10.1161/01.res.81.6.1094

18. Pichugin V. V., Seifetdinov I. R., Medvedev A. P., Domnin S. E. Inhalation nitric oxide in the prevention of ischemic and reperfusion cardiac injury during operations with artificial circulation // Medical Almanac. 2019; 1 (58): 70-90 (In Russ)

19. Billah M., Ridiandries A., Allahwala U., et al. Circulating mediators of remote ischemic preconditioning: search for the missing link between non-lethal ischemia and cardioprotection. Oncotarget. 2019;10(2):216-244. doi:10.18632/oncotarget.26537.

20. Lochner A., Marais E., Genade S., Moolman J.A. Nitric oxide: a trigger for classic preconditioning?. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000;279(6):H2752-H2765. doi:10.1152/ajpheart.2000.279.6.H2752

21. Nakano A., Liu G.S., Heusch G., et al. Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger of classical ischemic preconditioning. J Mol Cell Cardiol. 2000;32(7):1159-1167. doi:10.1006/jmcc.2000.1152

22. Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Yu.K., et al. Myocardial protection from ischemia-reperfusion injury by delivering nitric oxide to the extracorporeal circulation circuit during cardiopulmonary bypass. Pathology of blood circulation and cardiac surgery. 2017;4(16):59–78. (In Russ)

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

24. Bolli R. The late phase of preconditioning. Circ Res. 2000;87(11):972-983. doi:10.1161/01.res.87.11.972

25. Sasaki N., Sato T., Ohler A., et al. Activation of mitochondrial ATP-dependent potassium channels by nitric oxide. Circulation. 2000;101(4):439-445. doi:10.1161/01.cir.101.4.439

26. Shinmura K., Xuan Y.T., Tang X.L., et al. Inducible nitric oxide synthase modulates cyclooxygenase-2 activity in the heart of conscious rabbits during the late phase of ischemic preconditioning. Circ Res. 2002;90(5):602-608. doi:10.1161/01.res.0000012202.52809.40

27. Kolcz J., Karnas E., Madeja Z., Zuba-Surma E.K. The cardioprotective and anti-inflammatory effect of inhaled nitric oxide during Fontan surgery in patients with single ventricle congenital heart defects: a prospective randomized study. J Intensive Care. 2022;10(1):48. doi:10.1186/s40560-022-00639-y

28. Liu K., Wang H., Yu S.J., Tu G.W., Luo Z. Inhaled pulmonary vasodilators: a narrative review. Ann Transl Med. 2021;9(7):597. doi:10.21037/atm-20-4895

29. Potapov E., Meyer D., Swaminathan M., et al. Inhaled nitric oxide after left ventricular assist device implantation: a prospective, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. J Heart Lung Transplant. 2011;30(8):870-878. doi:10.1016/j.healun.2011.03.005

30. Gianetti J., Del Sarto P., Bevilacqua S., et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127(1):44-50. doi:10.1016/j.jtcvs.2002.08.001

31. James C., Millar J., Horton S., et al. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. Intensive Care Med. 2016;42(11):1744-1752. doi:10.1007/s00134-016-4420-6

32. Mikhailova A.A., Ivkin A.A., Grigoriev E.V. Perspectives on using inhaled nitric oxide and its organ protection features in cardiovascular surgeries with cardiopulmonary bypass: a systematic review. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S):217-229 (In Russ)

33. Kertai M.D., Zhou S., Karhausen J.A., et al. Platelet Counts, Acute Kidney Injury, and Mortality after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. Anesthesiology. 2016;124(2):339-352. doi:10.1097/ALN.0000000000000959

34. Kamenshchikov N. O., Podoksenov Yu. K., Dyakova M. L., et al. Acute kidney injury in cardiac surgery: definition, epidemiology, outcomes, and socioeconomic significance. Circulation pathology and cardiac surgery. 2020;4(24):11–21. (In Russ)

35. Johansson P.I., Stensballe J., Ostrowski S.R. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. Crit Care. 2017;21(1):25. doi:10.1186/s13054-017-1605-5

36. Gouverneur M., Spaan J.A., Pannekoek H., et al. Fluid shear stress stimulates incorporation of hyaluronan into endothelial cell glycocalyx. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;290(1):. doi:10.1152/ajpheart.00592.2005

37. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N., et al. The Nephroprotective Effect of Nitric Oxide during Extracorporeal Circulation: An Experimental Study. Biomedicines. 2024;12(6):1298. doi:10.3390/biomedicines12061298

38. Elshiekh M., Kadkhodaee M., Seifi B., et al. Up-regulation of nitric oxide synthases by erythropoietin alone or in conjunction with ischemic preconditioning in ischemia reperfusion injury of rat kidneys. Gen Physiol Biophys. 2017;36(3):281-288. doi:10.4149/gpb_2016058

39. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., et al. 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

40. Lei C., Berra L., Rezoagli E., et al. Nitric Oxide Decreases Acute Kidney Injury and Stage 3 Chronic Kidney Disease after Cardiac Surgery. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(10):1279-1287. doi:10.1164/rccm.201710-2150OC

41. Kamenshchikov N.O., Tyo M.A., Berra L., et al. Perioperative Nitric Oxide Conditioning Reduces Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery Patients with Chronic Kidney Disease (the DEFENDER Trial): A Randomized Controlled Trial. Anesthesiology. 2025;143(2):287-299. doi:10.1097/ALN.0000000000005494

42. 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

43. Hu J., Spina S., Zadek F., et al. 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

44. Taggart D.P., el-Fiky M., Carter R., et al. Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 1993;56(5):1123-1128. doi:10.1016/0003-4975(95)90029-2

45. Apostolakis E., Filos K.S., Koletsis E., Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. J Card Surg. 2010;25(1):47-55. doi:10.1111/j.1540-8191.2009.00823.x

46. Ferrari R.S., Andrade C.F. Oxidative Stress and Lung Ischemia-Reperfusion Injury. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015:590987. doi:10.1155/2015/590987

47. Vlastos D., Zeinah M., Ninkovic-Hall G., et al. The effects of ischaemic conditioning on lung ischaemia-reperfusion injury. Respir Res. 2022;23(1):351. doi:10.1186/s12931-022-02288-z

48. Kravchenko I.V., Gereng E.A., Podoksenov Yu.K. Effect of nitric oxide supply on the morphofunctional state of the lungs during cardiopulmonary bypass modelling: an experimental study. PULMONOLOGIYA. 2024;34(3):385-394. (In Russ)

49. Andrabi S.M., Sharma N.S., Karan A., et al. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications. Adv Sci (Weinh). 2023;10(30):e2303259. doi:10.1002/advs.202303259

50. Kamenshchikov N.O., Diakova M.L., Podoksenov Y.K., et al. Potential Mechanisms for Organoprotective Effects of Exogenous Nitric Oxide in an Experimental Study. Biomedicines. 2024;12(4):719. doi:10.3390/biomedicines12040719

51. Wang D., Chen X., Wu J., et al. Development and Validation of Nomogram Models for Postoperative Pneumonia in Adult Patients Undergoing Elective Cardiac Surgery. Front Cardiovasc Med. 2021;8:750828. doi:10.3389/fcvm.2021.750828

52. Barsić B., Beus I., Marton E., et al. Antibiotic resistance among gram-negative nosocomial pathogens in the intensive care unit: results of 6-year body-site monitoring. Clin Ther. 1997;19(4):691-700. doi:10.1016/s0149-2918(97)80093-8

53. Kamenshchikov N.O., Safaee Fakhr B., Kravchenko I.V., et al. Assessment of continuous low-dose and high-dose burst of inhaled nitric oxide in spontaneously breathing COVID-19 patients: A randomized controlled trial. Nitric Oxide. 2024;149:41-48. doi:10.1016/j.niox.2024.06.003

54. Miller C.C., Hergott C.A., Rohan M., et al. Inhaled nitric oxide decreases the bacterial load in a rat model of Pseudomonas aeruginosa pneumonia. J Cyst Fibros. 2013;12(6):817-820. doi:10.1016/j.jcf.2013.01.008

55. Tsareva N.A., Nekludova G.V., Yaroshetskiy A.I., et al. Efficacy and safety of high doses of inhaled nitric oxide in patients with community-acquired pneumonia: a pilot study. PULMONOLOGIYA. 2024;34(3):417-426. (In Russ)

56. Howlin R.P., Cathie K., Hall-Stoodley L., et al. Low-Dose Nitric Oxide as Targeted Anti-biofilm Adjunctive Therapy to Treat Chronic Pseudomonas aeruginosa Infection in Cystic Fibrosis. Mol Ther. 2017;25(9):2104-2116. doi:10.1016/j.ymthe.2017.06.021

57. Kalashnikova T.P., Arsenyeva I.A., Kamenshchikov N.O., et al. Antibacterial Effect of Nitric Oxide on the Causative Agents of Hospital-Acquired Pneumonia (Experimental Study). General Reanimatology. 2024;20(3):32-41. (In Russ)

58. Kalashnikova T.P., Kamenshchikov N.O., Arsenyeva Y.A., et al. High-dose inhaled NO for the prevention of nosocomial pneumonia after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: A proof-of-concept prospective randomised study. Pulmonology. 2025;31(1):2471706. doi:10.1080/25310429.2025.2471706

59. Kalashnikova T.P., Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., et al. High-dose inhaled nitric oxide therapy for nosocomial pneumonia following cardiac surgical procedures. PULMONOLOGIYA. 2025;35(1):61-74. (In Russ)

60. Belov D.V., Lukin O.P., Fokin A.A., et al. Abdominal complications after cardiac surgery under artificial circulation: analysis of data for 2011-2021. Clinical and experimental surgery. 2022;78(2):17-25. (In Russ)

61. Wang J., Zhang W., Wu G. Intestinal ischemic reperfusion injury: Recommended rats model and comprehensive review for protective strategies. Biomed Pharmacother. 2021;138:111482. doi:10.1016/j.biopha.2021.111482

62. Chen J., Wang Y., Shi Y., et al. Association of Gut Microbiota With Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:962782.. doi:10.3389/fcimb.2022.962782

63. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. APMIS. 2022;130(12):690-705. doi:10.1111/apm.13225

64. Kamenshchikov N.O., Churilina E.A., Korepanov V.A., et al. Effect of inhaled nitric oxide on intestinal integrity in cardiopulmonary bypass and circulatory arrest simulation: An experimental study. Indian J Anaesth. 2024;68(7):623-630. doi:10.4103/ija.ija_1267_23

65. Podoksenov Yu.K., Churilina E.A., Kamenshchikov N.O., et al. Intestinal protection by nitric oxide supply in the simulation of artificial blood circulation and circulatory arrest: an experimental study. PULMONOLOGIYA. 2024;34(3):375-384. (In Russ)

66. Churilina EA, Podoksenov YuK, Kamenshchikov NO, et al. Gastrointestinal tract protection with nitric oxide in aortic arch surgery: a randomized study. Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2025;(4):13 20. (In Russ)

Для цитирования: *Тё М.А., Подоксенов Ю.К., Кояниди А.Ю., Кравченко И.В., Козулин М.С., Каменщиков Н.О. Клинико-молекулярные аспекты терапии оксидом азота в кардиохирургии: обзорная статья. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 106-121. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-106-121*

To cite: *Tyo M.A., Podoksenov Yu.K., Koyanidi A.Yu., Kravchenko I.V., Kozulin M.S., Kamenshchikov N.O. Clinical and molecular aspects of nitric oxide therapy in cardiac surgery: a review article. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 106-121. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-106-121*

УДК 616.12, 616-092
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-122-137

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ СТАРЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ: ОТ КЛЕТОЧНОГО СЕНЕСЦЕНСА МАКРОФАГОВ И МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК К КЛИНИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИИ (ОБЗОР ОБЗОРОВ)

С.В. Лямина[1], С.В. Калиш[1], Е.О. Кожевникова[1], Н.П. Лямина[2, 3]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Долгоруковская, 4, Москва, Российская Федерация, 127006; [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; [3] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Абрикосовский пер., 2, Москва, Российская Федерация, 119435

Основные положения

• Ожирение индуцирует преждевременный сенесценс мезенхимальных стромальных клеток через активацию сигнальных путей p38MAPK/NF-κB с формированием SASP-фенотипа.

• SASP-факторы (в т.ч., IL-6, TNF-α, MCP-1) способствуют поляризации макрофагов в провоспалительный M1-фенотип, создавая порочный круг хронического воспаления.

• Накопление сенесцентных клеток ассоциировано с ускорением биологического возраста на 3–4 года и повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний.

• Сенолитическая и сеноморфная терапия демонстрируют перспективность в экспериментальных моделях и требуют клинической валидации.

Резюме

Ожирение – значимый фактор риска преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний и ускорения биологического старения. Ключевую роль в этом процессе играет накопление сенесцентных клеток в жировой ткани, в том числе мезенхимальных стромальных клеток (МСК) и макрофагов. Эти клетки провоцируют хроническое воспаление (инфламейджинг) и способствуют развитию кардиоваскулярной патологии. В рамках исследования проведен зонтичный обзор на основе методологии Joanna Briggs Institute и руководства PRISMA 2020. Анализ охватил 45 систематических обзоров и метаанализов из баз данных PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus и Cochrane Library (период поиска – 2019–2026 гг.). Методологическое качество работ оценивалось с помощью инструмента AMSTAR-2. Результаты показали, что ожирение запускает преждевременный сенесценс МСК через активацию сигнальных путей p38MAPK/NF-κB. Это приводит к: повышению экспрессии маркеров старения ($p16^{INK4A}$, $p21^{CIP1}$, p53); формированию ассоциированного с сенесценсом секреторного фенотипа (SASP). SASP-факторы (IL-6, TNF-α, MCP-1) вызывают поляризацию макрофагов в провоспалительный M1-фенотип. В результате усугубляются тканевое воспаление и эндотелиальная дисфункция. Кроме того, выявлено, что накопление сенесцентных клеток ускоряет эпигенетический возраст на 3–4 года при ожирении (показатели ΔPhenoAge и DNAmGrimAge). Клинически это проявляется ростом риска: атеросклероза; сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса; фибрилляции предсердий. Таким образом, клеточный сенесценс МСК и макрофагов – важное патогенетическое звено преждевременного сердечно-сосудистого старения при ожирении. Перспективным направлением терапии могут стать сенолитики (препараты для элиминации сенесцентных клеток) и сеноморфики (средства для подавления SASP). Однако их эффективность требует дальнейшей клинической проверки.

Ключевые слова

Ожирение • Преждевременное старение • Сердечно-сосудистые заболевания • Клеточный сенесценс • Мезенхимальные стромальные клетки • Макрофаги • Поляризация макрофагов • SASP • Инфламейджинг

Поступила в редакцию: *18.02.2026;* ***поступила после доработки:*** *15.03.2026;* ***принята к печати:*** *14.04.2026*

Для корреспонденции: *Светлана Владимировна Лямина, svlvs@mail.ru; адрес: ул. Долгоруковская, 4, Москва, Российская Федерация, 127006*

Corresponding author: *Svetlana V. Lyamina, svlvs@mail.ru, address: 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, Russian Federation, 127006*

PREMATURE CARDIOVASCULAR AGING IN PATIENTS WITH OBESITY: FROM CELLULAR SENESCENCE OF MACROPHAGES AND MEZENCHYMAL STROMAL CELLS TO CLINICAL MANIFESTATION (REVIEW OF REVIEWS)

S.V. Lyamina[1], S.V. Kalish[1], E.O. Kozhevnikova[1], N.P. Lyamina[2, 3]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, bld. 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, Russian Federation 127006; [2] State Budgetary Institution of Healthcare of the Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky", 61/2, Shchepkina St., Moscow, Russian Federation, 129110; [3] Federal State Budgetary Institution "Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky", 2, Abrikosovsky per., Moscow, Russian Federation, 119435

Highlights

• Obesity induces premature senescence of mesenchymal stromal cells through p38MAPK/NF-κB pathway activation with SASP phenotype formation.

• SASP factors (IL-6, TNF-α, MCP-1) promote macrophage polarization to proinflammatory M1 phenotype, creating a vicious cycle of chronic inflammation.

• Accumulation of senescent cells is associated with biological age acceleration by 3–4 years and increased cardiovascular disease risk.

• Senolytic and senomorphic therapy demonstrate promise in experimental models and require clinical validation.

Abstract

Obesity is a significant risk factor for the premature development of cardiovascular diseases and the acceleration of biological aging. The accumulation of senescent cells in adipose tissue, including mesenchymal stromal cells (MSCs) and macrophages, plays a key role in this process. These cells provoke chronic inflammation (inflamaging) and contribute to the development of cardiovascular pathology. As part of the study, an umbrella review was conducted based on the Joanna Briggs Institute methodology and the PRISMA 2020 guidelines. The analysis included 45 systematic reviews and meta–analyses from the PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus, and Cochrane Library databases (search period 2019–2026). The methodological quality of the work was assessed using the AMSTAR tool-2. The results showed that obesity triggers premature MSCs senescence through activation of the p38MAPK/NF-kB signaling pathways. This leads to: increased expression of aging markers ($p16^{INK4A}$, $p21^{CIP1}$, p53); formation of a secretory phenotype associated with senescence (SASP). SASP factors (IL-6, TNF-α, MCP-1) cause the polarization of macrophages into the proinflammatory M1 phenotype. As a result, tissue inflammation and endothelial dysfunction worsen. In addition, it was found that the accumulation of senescent cells accelerates the epigenetic age by 3–4 years in obese patients (indicators ΔPhenoAge and DNAmGrimAge). Clinically, this is manifested by an increased risk of: atherosclerosis; heart failure with preserved ejection fraction; atrial fibrillation. Thus, the cellular senescence of MSCs and macrophages is an important pathogenetic link in premature cardiovascular aging in obesity. Senolytics (drugs for the elimination of senescent cells) and cenomorphics (agents for the suppression of SASP) may become promising areas of therapy. However, their effectiveness requires further clinical testing.

Keywords

Obesity • Premature aging • Cardiovascular disease • Cellular senescence • Mesenchymal stromal cells • Macrophages • Macrophage polarization • SASP • Inflammageing

Received: *18.02.2026;* ***received in revised form:*** *15.03.2026;* ***accepted:*** *14.04.2026*

Список сокращений

ИМТ – индекс массы тела
МСК – мезенхимальные стромальные клетки
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
IL – интерлейкин
MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1
SASP – ассоциированный с сенесценсом секреторный фенотип
TNF-α – фактор некроза опухоли альфа

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Введение

Глобальная эпидемия ожирения представляет собой одну из наиболее значимых проблем общественного здравоохранения XXI века. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность ожирения утроилась с 1975 г., и в настоящее время избыточную массу тела имеют более 1,9 миллиарда взрослых во всем мире [1]. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что ожирение не только увеличивает частоту возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являясь независимым фактором риска их развития, но и ускоряет процессы биологического старения сердечно-сосудистой системы [2, 3]. Концепция преждевременного сердечно-сосудистого старения предполагает, что метаболические нарушения при ожирении способствуют ускоренному накоплению характеристик старения на клеточном, тканевом и системном уровнях [4]. По данным эпигенетических исследований, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м^2 ассоциирован с ускорением биологического возраста печени на 2,6 года, а алгоритмы эпигенетических часов демонстрируют увеличение биологического возраста на 3–4 года у лиц с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела [5, 6].

Клеточный сенесценс как ключевое звено патогенеза

Клеточный сенесценс представляет собой состояние необратимой остановки клеточного цикла, при котором клетки остаются метаболически активными, но теряют способность к пролиферации [7]. Сенесцентные клетки характеризуются экспрессией ингибиторов циклин-зависимых киназ ($p16^{INK4A}$, $p21^{CIP1}$), активацией сигнального пути p53, укорочением теломер и формированием ассоциированного с сенесценсом секреторного фенотипа (SASP, senescence-associated secretory phenotype) [8, 9]. SASP включает многочисленные молекулярные факторы, среди которых провоспалительные цитокины (интерлейкин (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), IL-1β), хемокины (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), IL-8), факторы роста и матриксные металлопротеиназы [10].

При ожирении происходит избыточное накопление сенесцентных клеток в жировой ткани, что приводит к развитию хронического низкоуровневого воспаления – состояния, описываемого термином «инфламейджинг» [11, 12]. Это воспаление носит системный характер и способствует развитию возраст-ассоциированных заболеваний, включая ССЗ.

Роль мезенхимальных стромальных клеток

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) жировой ткани выполняют критические функции в поддержании тканевого гомеостаза, регенерации и иммунной регуляции [13]. При ожирении МСК подвергаются преждевременному сенесценсу, что нарушает их пролиферативный потенциал, способность к дифференцировке и секреторные характеристики [14, 15]. Сенесцентные МСК демонстрируют повышенную экспрессию маркеров старения ($p16^{INK4A}$, $p21^{CIP1}$) и секретируют SASP-факторы, оказывающие паракринное воздействие на окружающие клетки, включая макрофаги и эндотелиальные клетки [16].

Роль макрофагов и их поляризация

Макрофаги жировой ткани играют центральную роль в развитии воспаления при ожирении [17]. При избыточной массе тела происходит массивная инфильтрация жировой ткани макрофагами, что сопровождается феноменом поляризации макрофагов из противовоспалительного M2-фенотипа в провоспалительный M1-фенотип [18]. M1-макрофаги активно секретируют провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-6, IL-1β), что способствует развитию инсулинорезистентности и системного воспаления [19]. В свою очередь, SASP-факторы, секретируемые сенесцентными МСК, могут индуцировать и поддерживать M1-поляризацию макрофагов, формируя тем самым порочный круг хронического воспаления [20].

Континуум от клеточного сенесценса к клинической манифестации

Взаимодействие между сенесцентными МСК, поляризованными макрофагами и другими клетками микроокружения формирует провоспалительную среду, способствующую развитию эндотелиальной дисфункции, артериальной жесткости, атеросклероза и фиброза миокарда [21, 22]. Эти патологические изменения клинически манифестируются в виде артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца [23, 24].

Необходимость нового уровня оценки имеющихся данных: обзор обзоров

Несмотря на растущее число систематических обзоров, посвященных отдельным аспектам взаимосвязи ожирения, старения и ССЗ, отсутствует комплексный синтез данных, интегрирующий роль клеточного сенесценса, дисфункции МСК и поляризации макрофагов в патогенезе преждевременного сердечно-сосудистого старения. Обзор обзоров («зонтичный обзор») представляет собой высокоуровневый метод синтеза данных, объединяющий результаты множественных систематических обзоров и мета-анализов для формирования целостной картины проблемы [25].

Цель настоящего обзора – систематизировать

и синтезировать существующие данные систематических обзоров и мета-анализов о механизмах преждевременного сердечно-сосудистого старения при ожирении с акцентом на роль клеточного сенесценса МСК и макрофагов в развитии кардиоваскулярной патологии.

Методы проведения зонтичного обзора и отбора данных

Настоящий обзор был проведен в соответствии с методологией Joanna Briggs Institute (JBI) для «зонтичных» обзоров и руководством Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 [26, 27]. Протокол исследования зарегистрирован в международном проспективном регистре систематических обзоров PROSPERO (CRD420261309231). Анализируемые публикации рассматривались с учетом критериев включения и исключения. В анализ включались систематические обзоры и метаанализы, посвященные вопросам клеточного сенесценса, биологического старения, ССЗ, МСК, поляризации макрофагов и SASP, опубликованные в период 2019–2026 гг. на английском и русском языках. Исследуемая популяция: взрослые пациенты (≥ 18 лет) с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м^2) или избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м^2). В качестве исходов оценивались маркеры клеточного сенесценса, показатели биологического возраста, сердечно-сосудистые события, эндотелиальная дисфункция.

В анализ не включались оригинальные исследования, не являющиеся систематическими обзорами или метаанализами, нарративные обзоры без систематического поиска, исследования, сфокусированные исключительно на педиатрической популяции, обзоры, посвященные исключительно метаболическим (без сердечно-сосудистых) исходам, публикации в виде тезисов конференций без полнотекстовой версии.

Стратегия поиска информации

Комплексный систематический поиск проводился в следующих международных базах данных PubMed/MEDLINE (U.S. National Library of Medicine), Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics), Scopus (Elsevier), Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews). Ключевые блоки поисковых терминов были сформированы следующим образом:

1. Блок 1 (Ожирение): “obesity” OR “adiposity” OR “overweight” OR “adipose tissue expansion” OR “visceral adiposity” OR “abdominal obesity”

2. Блок 2 (Старение): “aging” OR “ageing” OR “accelerated aging” OR “premature aging” OR “biological aging” OR “cellular senescence” OR “senescent cells” OR «инфламейджинг»

3. Блок 3 (МСК): “mesenchymal stem cells” OR “mesenchymal stromal cells” OR “MSC” OR “adipose-derived stem cells” OR “adipose-derived stromal cells” OR “ADSC”

4. Блок 4 (Макрофаги): “macrophage” OR “macrophage polarization” OR “M1 macrophage” OR “M2 macrophage” OR “adipose tissue macrophage” OR “ATM” OR “crown-like structures”

5. Блок 5 (ССЗ): “cardiovascular disease” OR “cardiovascular aging” OR “cardiac aging” OR “heart failure” OR “atherosclerosis” OR “endothelial dysfunction” OR “vascular aging” OR “arterial stiffness”

6. Блок 6 (Сенесценс): “SASP” OR “senescence-associated secretory phenotype” OR “chronic inflammation” OR “p16” OR “p21” OR “p53” OR “mitochondrial dysfunction”

Блоки комбинировались с использованием логических операторов AND/OR. Дополнительно проводился ручной поиск в списках литературы включенных публикаций.

Отбор публикаций проводился двумя независимыми исследователями в два этапа:

1. Этап 1: Скрининг заголовков и аннотаций на соответствие критериям включения

2. Этап 2: Полнотекстовый анализ отобранных публикаций

Разногласия между исследователями разрешались путем консенсуса или привлечением третьего независимого эксперта. Процесс отбора документировался с использованием диаграммы PRISMA Flow Diagram (рис. 1).

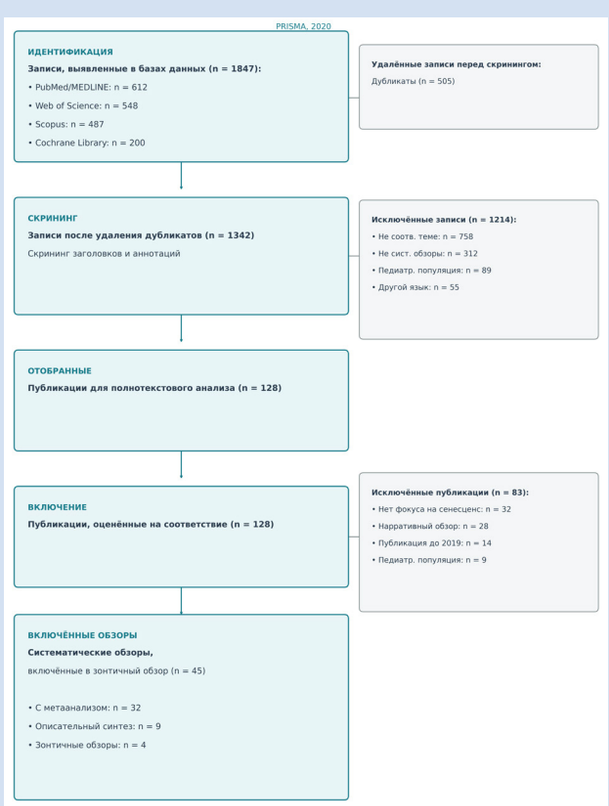


Рисунок 1. Мега (зонтичный) обзор: Преждевременное сердечно-сосудистое старение при ожирении (PRISMA, 2020)
Figure 1. Mega (umbrella) review: Premature cardiovascular aging in obesity (PRISMA, 2020)

Извлечение данных

Из каждого включенного систематического обзора извлекались следующие данные: библиографическая информация, методологические характеристики (количество баз данных, период поиска, число включенных первичных исследований), характеристики популяции: размер выборки, возраст, ИМТ, Основные исходы: маркеры сенесценса (p16, p21, p53, SA-β-gal), SASP-факторы (IL-6, TNF-α, MCP-1), показатели биологического возраста, фенотипы макрофагов, сердечно-сосудистые исходы, направление и величина эффектов: относительные риски (RR), отношения шансов (OR), средние различия (MD), коэффициенты корреляции, методы синтеза данных: описательный синтез, метаанализ, метарегрессия, оценка качества первичных исследований и риска систематической ошибки.

Оценка методологического качества

Методологическое качество включенных систематических обзоров оценивалось с использованием инструмента AMSTAR-2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews) [28]. Оценка проводилась двумя независимыми экспертами с последующим согласованием.

Синтез данных

Учитывая высокую степень гетерогенности данных по дизайну исследований, популяциям, вмешательствам и исходам, был проведен описательный (нарративный) синтез. Данные структурированы по следующим группам тематик:

1. Клеточный сенесценс МСК при ожирении
2. Дисфункция МСК и секреция SASP-факторов
3. Поляризация макрофагов жировой ткани
4. Взаимодействие сенесцентных МСК и макрофагов
5. Эндотелиальная дисфункция и сосудистое старение
6. Ремоделирование миокарда и фиброз
7. Клинические проявления сердечно-сосудистого старения
8. Терапевтические стратегии, нацеленные на коррекцию накопления сенесцентных клеток

Результаты

Результаты поиска и отбора публикаций

Первоначальный поиск выявил 1 847 записей в базах данных. После удаления дубликатов осталось 1 342 уникальных записи. На основании скрининга заголовков и аннотаций было отобрано 128 публикаций для полнотекстового анализа. После детального рассмотрения в зонтичный обзор было включено 45 систематических обзоров и метаанализов, соответствующих всем критериям включения. Основные причины исключения: отсутствие фокуса на сенесценсе клеток/старении (n = 32), нарративный характер без систематического поиска (n = 28), фокус на педиатрической популяции (n = 9), публикация до 2019 года (n = 14).

Характеристики включенных обзоров

Из 45 включенных систематических обзоров 32 включали метаанализ количественных данных, 9 представляли описательный синтез, 4 были зонтичными обзорами. Общее количество первичных исследований, включенных в анализируемые обзоры, варьировало от 10 до 145. Популяции включали взрослых с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м^2), лиц с избыточной массой тела, пациентов с метаболическим синдромом и ССЗ.

Оценка методологического качества

Согласно AMSTAR-2, 18 обзоров были оценены как имеющие высокое методологическое качество, 17 – среднее качество, 7 – низкое качество, и 3 – критически низкое качество. Основные методологические ограничения включали: отсутствие предварительной регистрации протокола (n = 22), недостаточную оценку публикационного смещения (n = 15), ограниченный анализ гетерогенности (n = 12).

Основные результаты по группам тематик

1. Клеточный сенесценс МСК при ожирении

Индукция преждевременного сенесценса

Систематический обзор, включивший 132 исследования, продемонстрировано, что МСК жировой ткани от доноров с ожирением демонстрируют значительно повышенную экспрессию маркеров сенесценса [29]. В частности, экспрессия $p16^{INK4A}$ была в среднем в 2,8 раза выше (95% ДИ: 2,1–3,6, p < 0,001), экспрессия $p21^{CIP1}$ – в 2,3 раза выше (95% ДИ: 1,8–2,9, p < 0,001), а активность сенесценс-ассоциированной β-галактозидазы (SA-β-gal) – в 3,2 раза выше (95% ДИ: 2,5–4,1, p < 0,001) по сравнению с МСК от доноров с нормальным весом [29].

Установлено, что ожирение индуцирует преждевременный сенесценс не только в МСК жировой ткани, но и в МСК костного мозга [30]. Причем наиболее выраженные изменения наблюдались в МСК висцеральной жировой ткани по сравнению с подкожной жировой тканью, что коррелирует с более высоким кардиометаболическим риском при висцеральном ожирении [30].

Молекулярные механизмы сенесценса МСК

Систематический обзор и мета-анализ, проведенный в 2024 г. и проанализировавший 15 исследований, выявил ключевые сигнальные пути, опосредующие сенесценс МСК при ожирении [31]. К наиболее значимым патогенетически сигнальным путям относятся:

• **Путь p38MAPK/NF-κB**: Активация этого пути является центральным механизмом индукции сенес-

ценса. Провоспалительные цитокины и свободные жирные кислоты, повышенные при ожирении, активируют p38MAPK, что приводит к фосфорилированию и активации транскрипционного фактора NF-κB. Это, в свою очередь, индуцирует экспрессию $p16^{INK4A}$ и p53, останавливающих клеточный цикл [31];

• **Окислительный стресс**: Избыточная продукция активных форм кислорода в митохондриях МСК при ожирении вызывает повреждение ДНК и активирует DNA damage response (DDR), включающий ATM/ATR-киназы и p53 [32];

• **Дисфункция теломер**: Ожирение ассоциировано с ускоренным укорочением теломер МСК, что приводит к репликативному сенесценсу через активацию p53 и $p21^{CIP1}$[33].

Метаанализ продемонстрировал достоверную корреляцию между степенью ожирения (ИМТ) и выраженностью сенесценса МСК (r = 0,58, 95% ДИ: 0,45–0,69, p < 0,001) [31].

Функциональные последствия сенесценса МСК

Сенесцентные МСК демонстрируют следующие функциональные нарушения [34, 35]:

• Снижение пролиферативного потенциала на 60–70% (p < 0,001)

• Нарушение способности к адипогенной дифференцировке (снижение на 45%, p < 0,01)

• Снижение остеогенного потенциала (снижение активности щелочной фосфатазы на 55%, p < 0,001)

• Нарушение миграционной способности и хоминг-потенциала (снижение на 50%, p < 0,01)

• Снижение секреции проангиогенных факторов (VEGF, FGF-2) на 40–60% (p < 0,001).

2. SASP-секреторный фенотип сенесцентных МСК

Состав и характеристики SASP

SASP представляет собой комплекс секретируемых факторов, включающий более 50 различных молекул [36]. Систематический обзор 2024 года, включавший 38 исследований, идентифицировал ряд ключевых компонентов SASP, секретируемых сенесцентными МСК при ожирении (табл. 1) [37].

Временная динамика SASP

Продольное исследование показало, что формирование полного SASP-профиля происходит в течение 5–7 дней после индукции сенесценса [38]. При этом ранние SASP-факторы (IL-6, IL-8) начинают секретироваться уже через 24–48 часов, тогда как поздние компоненты (MMPs, PAI-1) достигают максимума к 7–10 дню [38].

Механизмы регуляции SASP

Зонтичный обзор 2025 года, включивший 12 систематических обзоров, выявил следующие ключевые регуляторные пути SASP [39]:

• **NF-κB сигнальный путь**: Главный транскрипционный регулятор SASP-генов. Активация NF-κB является необходимым и достаточным условием для индукции провоспалительного SASP [39];

• **Путь cGAS-STING**: Цитозольная ДНК из дисфункциональных митохондрий и микроядер активирует cGAS (циклическую GMP-AMP синтазу), что приводит к продукции cGAMP и активации STING, индуцируя секрецию интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов [40];

• **mTOR сигнальный путь**: Гиперактивация mTOR при ожирении способствует усилению трансляции IL-1α, ключевого регулятора, способствующего SASP [41];

• **NLRP3-инфламмасома**: Активация инфламмасомы приводит к процессингу и секреции IL-1β и IL-18, усиливающих SASP [42].

3. Поляризация макрофагов жировой ткани при ожирении

Накопление макрофагов и формирование короноподобных структур

Метаанализ Weisberg и коллег, включивший 52 исследования, продемонстрировал, что при ожирении происходит массивная инфильтрация жировой ткани макрофагами [43]. Содержание макрофагов в жировой ткани увеличивается с 5–10% при нормальном весе до 40–60% при выраженном ожирении (ИМТ > 35 кг/м^2) [43]. Макрофаги формируют характерные «короноподобные структуры» (crown-like structures, CLS) вокруг погибающих адипоцитов, количество которых строго коррелирует с ИМТ (r = 0,72, p < 0,001) [44].

Фенотипическая пластичность макрофагов в условиях ожирения M2 → M1

Систематический обзор 2024 г., включивший 47 исследований, подтвердил выявленные измене-

Таблица 1. Наиболее значимые факторы SASP, секретируемые сенесцентными МСК при ожирении
Table 1. The most significant SASP factors secreted by senescent MSCs in obesity

SASP-фактор / SASP-factor	Кратность повышения / The multiplicity of increases	p-значение / p-value
IL-6	4,2 (3,5–5,1)	< 0,001
TNF-α	3,8 (3,1–4,7)	< 0,001
IL-1β	3,2 (2,6–4,0)	< 0,001
MCP-1/CCL2	5,1 (4,2–6,3)	< 0,001
IL-8/CXCL8	3,9 (3,2–4,8)	< 0,001
TGF-β	2,3 (1,8–2,9)	< 0,001
MMP-1	4,5 (3,7–5,5)	< 0,001
MMP-3	3,7 (3,0–4,6)	< 0,001
MMP-9	4,1 (3,4–5,0)	< 0,001
PAI-1	3,4 (2,7–4,2)	< 0,001

ния [45]. Так, при нормальном весе М2-макрофаги составляют 85–90% всех макрофагов жировой ткани и характеризуются следующим профилем экспрессии маркеров: $CD206^+$, $Ym1^+$, $Arginase\text{-}1^+$, $IL\text{-}10^+$, $TGF\text{-}\beta^+$, наиболее значимо регулируя поддержание инсулиновой чувствительности, тканевое ремоделирование и ангиогенез. При ожирении преимущественным фенотипом макрофгаов становится М1 – до 60–80% всех макрофагов жировой ткани. Клетки характеризуются изменением профиля экспрессии типичных макрофагальных маркеров $CD11c^+$, $F4/80^+$, $iNOS^+$, $TNF\text{-}\alpha^+$, $IL\text{-}6^+$, $IL\text{-}1\beta^+$. Функциональный профиль также смещается в сторону активации провоспалительной активности, секреции цитокинов, индукции инсулинорезистентности. Метаанализ показал, что соотношение М1/М2 увеличивается с 0,1–0,15 при нормальном весе до 2,5–4,0 при ожирении ($p < 0,001$) [45].

Механизмы поляризации макрофагов

Систематический обзор 2023 г. идентифицировал следующие факторы, индуцирующие М1-поляризацию при ожирении [46]:

• Свободные жирные кислоты (СЖК): активируют TLR2/4 сигнальные пути, приводя к активации NF-κB и экспрессии провоспалительных генов [46];

• Гипоксия: гипертрофия адипоцитов приводит к локальной гипоксии, активирующей HIF-1α и индуцирующей М1-поляризацию через усиление гликолиза [47];

• Экзосомальные miRNA: адипоциты секретируют экзосомы, содержащие miR-34a и miR-155, которые индуцируют М1-поляризацию [48];

• Метаболическое репрограммирование: М1-макрофаги демонстрируют переключение метаболизма с окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз (эффект Варбурга) [47].

4. Взаимодействие сенесцентных МСК и макрофагов

SASP-опосредованная индукция М1-поляризации

Центральным патогенетическим звеном является способность SASP-факторов индуцировать и поддерживать М1-поляризацию макрофагов [20]. Систематический обзор 2024 г., включивший 34 исследования, выявил следующие механизмы [49]:

1. IL-6-опосредованная поляризация: IL-6, секретируемый сенесцентными МСК, активирует JAK/STAT3 сигнальный путь в макрофагах, индуцируя экспрессию М1-маркеров и провоспалительных цитокинов [49];

2. MCP-1/CCR2 ось: MCP-1 (CCL2) является мощным хемоаттрактантом для моноцитов, рекрутирующим их в жировую ткань, где они дифференцируются в М1-макрофаги [50];

3. TNF-α-опосредованная активация: TNF-α усиливает экспрессию провоспалительных генов в макрофагах через активацию NF-κB [51].

Эксперименты *in vitro* показали, что кондиционированная среда от сенесцентных МСК индуцирует М1-поляризацию наивных макрофагов в течение 48–72 часов, о чем свидетельствует 3–4-кратное повышение экспрессии CD11c, iNOS и TNF-α ($p < 0,001$) [52].

Порочный круг воспаления

М1-макрофаги, в свою очередь, секретируют цитокины (TNF-α, IL-1β, IL-6), которые усиливают сенесценс МСК через активацию путей p38MAPK и NF-κB, формируя порочный круг хронического воспаления [53]. Этот феномен получил название «паракринный сенесценс» [54].

Экзосомальная коммуникация

Недавние исследования выявили роль экзосом в коммуникации между сенесцентными МСК и макрофагами [55]. Экзосомы сенесцентных МСК содержат miRNA (miR-34a, miR-146a, miR-155), индуцирующие М1-поляризацию, SASP-ассоциированные белки, митохондриальную ДНК (mtDNA), активирующую cGAS-STING путь в макрофагах. По данным мета-анализа, что экзосомы от сенесцентных МСК индуцируют М1-поляризацию в 2,8 раза эффективнее, чем экзосомы от несенесцентных МСК ($p < 0,001$) [55].

5. Эндотелиальная дисфункция и сосудистое старение

Механизмы SASP-индуцированной эндотелиальной дисфункции

Обзор 2025 г., включивший 18 систематических обзоров, продемонстрировал, что SASP-факторы оказывают прямое повреждающее действие на эндотелиальные клетки [56]:

• Снижение биодоступности NO: SASP-факторы (TNF-α, IL-1β) подавляют экспрессию и активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), приводя к снижению продукции оксида азота – ключевого вазодилататора [57];

• Индукция сенесценса эндотелиальных клеток: SASP оказывает паракринное действие на эндотелиальные клетки, индуцируя их преждевременный сенесценс [58];

• Нарушение ангиогенеза: Сенесцентные МСК демонстрируют сниженную секрецию проангиогенных факторов (VEGF, FGF-2) и повышенную секрецию антиангиогенных факторов [59].

Метаанализ клинических исследований показал, что маркеры эндотелиальной дисфункции (сниженная эндотелий-зависимая вазодилатация, повышенные уровни молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1) значительно более выражены у пациентов с ожирением и высокими уровнями SASP-фак-

торов (IL-6 > 3 пг/мл) по сравнению с пациентами с низкими уровнями IL-6 (средняя разница в эндотелий-зависимой вазодилатации: –3,8%, 95% ДИ: –4,9 до –2,7%, p < 0,001) [56].

Артериальная жесткость и сосудистое ремоделирование

Систематический обзор Donato и коллег (2022) выявил следующие изменения сосудистой стенки при ожирении, опосредованные сенесценсом и SASP [21, 60]:

1. **Повышение артериальной жесткости:** Скорость пульсовой волны (PWV) – золотой стандарт оценки артериальной жесткости – повышена на 1,5–2,5 м/с у лиц с ожирением по сравнению с лицами с нормальным весом (p < 0,001) [60];
2. **Васкулярный фиброз:** TGF-β, компонент SASP, индуцирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты и избыточное отложение коллагена I и III типов в сосудистой стенке [61];
3. **Кальцификация сосудов:** Сенесцентные гладкомышечные клетки сосудов демонстрируют остеогенную трансдифференцировку, приводя к медиальной кальцификации [62].

6. Ремоделирование миокарда и сердечная недостаточность

Механизмы фиброза

Систематический обзор Kong и коллег (2024), включивший 56 исследований, продемонстрировал, что SASP-факторы играют ключевую роль в развитии фиброза миокарда [22]:

- **TGF-β-зависимый фиброз:** TGF-β активирует фибробласты сердца через Smad2/3 сигнальный путь, индуцируя трансформацию в миофибробласты и избыточную продукцию внеклеточного матрикса [22];
- **MMP-дисбаланс:** SASP-ассоциированные матриксные металлопротеиназы (MMP-2, MMP-9) и их тканевые ингибиторы (TIMP-1, TIMP-2) нарушают баланс деградации и синтеза коллагена [63];
- **Накопление AGE-продуктов:** Продукты усиленного гликирования (AGE) накапливаются в миокарде при ожирении, связываясь с RAGE-рецепторами и индуцируя провоспалительные и профибротические каскады [64].

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса как следствие ускоренного старения

В работе 2024 г. подчеркивается, что ожирение является одним из ведущих факторов риска развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [24]. Ключевые патогенетические механизмы включают концентрическое ремоделирование левого желудочка вследствие фиброза, развитие диастолической дисфункции из-за повышения жесткости миокарда, формирование низкоуровневого хронического воспаления миокарда, поддерживаемого SASP и M1-макрофагами, формирование микроваскулярной дисфункции и ишемии.

Относительный риск развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса при ожирении составляет 2,34 (95% ДИ: 1,95–2,81, p < 0,001) по сравнению с лицами с нормальной массой тела [24].

Накопление сенесцентных кардиомиоцитов

Исследования на животных моделях показали, что при ожирении происходит накопление сенесцентных кардиомиоцитов [65]. Экспрессия $p16^{INK4A}$ в сердце мышей с индуцированным диетой ожирением увеличивается в 3,5 раза по сравнению с контрольными животными (p < 0,001) [65]. Генетическое удаление сенесцентных клеток (p16-3MR модель) улучшает функцию сердца и снижает фиброз, что подтверждает непосредственную причинную роль сенесценса в кардиальной патологии [65].

7. Ускорение биологического возраста и клинические исходы

Маркеры биологического возраста

В систематическом обзоре Belsky и коллег (2020) проанализирована связь между ожирением и маркерами биологического возраста (табл. 2) [66].

Предикция сердечно-сосудистых событий

В мета-анализе когортных исследований (суммарно > 150,000 участников) продемонстрировано, что увеличение биологического возраста на 5 лет ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистых событий на 45% (HR 1,45, 95% ДИ: 1,28–1,65, p < 0,001) [6]. Комбинация ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и ускоренного биологического возраста (ΔPhenoAge > 3 лет) повышает риск ССЗ синергично – на 92% (HR 1,92, 95% ДИ: 1,65–2,24, p < 0,001) [6].

Сенесценс-ассоциированные биомаркеры

Проведенный анализ позволяет сформировать панель циркулирующих SASP-биомаркеров, ко-

Таблица 2. Маркеры и скорость увеличения биологического возраста при ожирении
Table 2. Markers and rate of increase in biological age in obesity

Маркер биологического возраста / Marker of biological age	Ускорение при ожирении / Acceleration in obesity	p-значение / p-value
DNAm PhenoAge	+3,2 года / years (2,5–4,0)	< 0,001
DNAm GrimAge	+3,8 года / years (3,1–4,6)	< 0,001
DunedinPACE	+18%	< 0,001
Длина теломер / Telomere length	–320 пар оснований / base pairs	< 0,001
p16INK4A экспрессия / Expression	+2,7 раза / times	< 0,001
Клотто (сыворотка) / Clotto (serum)	–22%	< 0,001

торые могут использоваться для стратификации риска [67]:

• Высокие уровни IL-6 (> 3 пг/мл): HR для ССЗ 1,38 (95% ДИ: 1,21–1,57)

• Высокие уровни TNF-α (> 4 пг/мл): HR 1,32 (95% ДИ: 1,16–1,50)

• Высокие уровни MCP-1 (> 250 пг/мл): HR 1,41 (95% ДИ: 1,24–1,61)

• Комбинация всех трех маркеров: HR 2,15 (95% ДИ: 1,82–2,54)

8. Терапевтические стратегии

Несмотря на то, что сердечно-сосудистое старение – естественный процесс, ожирение в значительной степени его ускоряет. Снижение массы тела не только уменьшает риск ССЗ, но и замедляет биологическое старение. Ожирение и старение вызывают схожие структурные (диастолическую дисфункцию, гипертрофию миокарда) и клеточно-молекулярные (митохондриальную недостаточность, окислительный стресс) изменения [68]. Сосудистые нарушения при ожирении аналогичны возрастным. Уменьшение висцерального жира ассоциировано с улучшением сердечной функции, что подтверждает частичную обратимость изменений.

Сенолитическая терапия

Систематический обзор 2024 г., посвященный сенолитическим агентам, включил 28 исследований на животных моделях и 8 клинических исследований [69]. К основным активно изучаемым сегодня сенолитикам относятся:

Комбинация Дазатиниб + Кверцетин (D+Q):

• Механизм: индукция апоптоза сенесцентных клеток через ингибирование анти-апоптотических путей (BCL-2, BCL-xL);

• Доза: дазатиниб 100 мг + кверцетин 1000 мг однократно в 2 недели;

• Эффекты: снижение $p16^{INK4A}$-позитивных клеток на 35–50%, снижение циркулирующего IL-6 на 28%, улучшение физической функции;

• Клиническое исследование (n = 14, диабетическая нефропатия): снижение сенесцентных клеток в жировой ткани на 36% (p = 0,01) [70].

Физетин:

• Механизм: сенолитическое действие через ингибирование BCL-2 семейства белков;

• Доза: 20 мг/кг/день, 2 дня подряд ежемесячно;

• Эффекты в доклинических исследованиях: снижение сенесцентных клеток на 30–40%, улучшение физической функции, увеличение продолжительности жизни на 10% у старых мышей.

Навитоклакс (ABT-263):

• Механизм: ингибитор BCL-2/BCL-xL/BCL-w;

• Эффекты: эффективное удаление сенесцентных клеток, но ограниченное применение из-за тромбоцитопении (связывание с BCL-xL в тромбоцитах).

Сеноморфная терапия

Сеноморфики не уничтожают сенесцентные клетки, но подавляют SASP-секрецию [71]. Наибольший объем данных накоплен к настоящему времени для следующих препаратов:

Рапамицин:

• Механизм: ингибирование mTOR, снижающее трансляцию IL-1α и других SASP-компонентов;

• Эффекты: снижение SASP на 40–60%, улучшение метаболических параметров, увеличение продолжительности жизни на 10–15% в доклинических моделях [72]

Метформин:

• Механизм: активация AMPK, ингибирование NF-κB, снижение SASP;

• Клинические данные: снижение маркеров воспаления, замедление ускорения биологического возраста на 1,5–2 года в обсервационных исследованиях [73].

Модуляция поляризации макрофагов

Еще одним многообещающим направлением сегодня становится воздействие на ключевые механизмы формирования воспалительных процессов, запускающих и усугубляющих процессы старения – терапевтические стратегии, направленные на переключение фенотипа макрофагов [73]. Среди изучаемых направлений сегодня:

1. **PPAR-γ агонисты:** Пиоглитазон индуцирует M2-поляризацию;

2. **IL-10 терапия:** Противовоспалительный цитокин, способствующий M2-поляризации;

3. **Экзосомы МСК:** Немодифицированные МСК секретируют экзосомы, индуцирующие M2-поляризацию.

Снижение массы тела и контролируемое потребление калорий

Метаанализ исследования CALERIE показал, что умеренная калорийная рестрикция (25% снижение калорий) в течение 2 лет приводит к снижению маркеров сенесценса (p16, p21) на 30–40%, снижению SASP-факторов (IL-6 на 35%, TNF-α на 28%), замедлению биологического возраста (DunedinPACE снижается на 12%) [74, 75].

Систематический обзор 23 исследований показал, что подходы бариатрической хирургии (гастрошунтирование, sleeve гастрэктомия) также приводят к снижению M1-макрофагов в жировой ткани на 60–70% через 12 месяцев, снижению циркулирующего IL-6 на 40–50%, улучшению эндоте-

лиальной функции (увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации на 4,2%) [75, 76].

Также плейотропные кардиопротективные и противовоспалительные эффекты, помимо снижения массы тела, сегодня описаны для агонистов GLP-1 рецептора (лираглутид, семаглутид) [77]. Так, установлено, что применение агонистов GLP-1 рецептора способствует снижению IL-6 на 25–30%, снижению риска основных сердечно-сосудистых событий (MACE) на 14% (HR 0,86, 95% ДИ: 0,80–0,93).

Обсуждение

Результаты настоящего обзора позволяют сформулировать интегративную модель преждевременного сердечно-сосудистого старения при ожирении, в центре которой находится взаимодействие сенесцентных МСК и поляризованных макрофагов (рис. 2).

Выявленные механизмы имеют важное клиническое значение и могут быть использованы как в контексте превентивной, так и персонализированной медицины.

Стратификация риска

Панель биомаркеров, включающая маркеры сенесценса ($p16^{INK4A}$ экспрессия в лейкоцитах), SASP-факторы (IL-6, TNF-α, MCP-1) и показатели биологического возраста (DNAm PhenoAge, DunedinPACE), может идентифицировать пациентов с ожирением, имеющих наиболее высокий риск преждевременного развития ССЗ. Комбинация повышенного ИМТ (≥ 30 кг/м²) и ускоренного биологического возраста (ΔPhenoAge > 3 лет) идентифицирует группу с почти двукратным повышением риска ССЗ (HR 1,92) [6].

Персонализированные вмешательства

Понимание индивидуального профиля сенесценса и воспаления позволяет применять целенаправленные терапевтические стратегии. Пациенты с высоким бременем сенесцентных клеток могут быть кандидатами для сенолитической терапии, тогда как пациенты с преобладанием SASP-опосредованного воспаления – для сеноморфической терапии или анти-интерлейкиновой терапии.

Мониторинг эффективности вмешательств

Динамика биомаркеров сенесценса и SASP может служить суррогатной конечной точкой для оценки эффективности вмешательств по снижению веса (диета, физическая активность, фармакотерапия, бариатрическая хирургия).

Перспективные терапевтические подходы

Сенолитическая терапия представляет собой наиболее перспективное направление. Хотя клинические данные пока ограничены малыми исследованиями, доклинические модели демонстрируют впечатляющие результаты. Критически важным является определение оптимальной дозы, режима до-

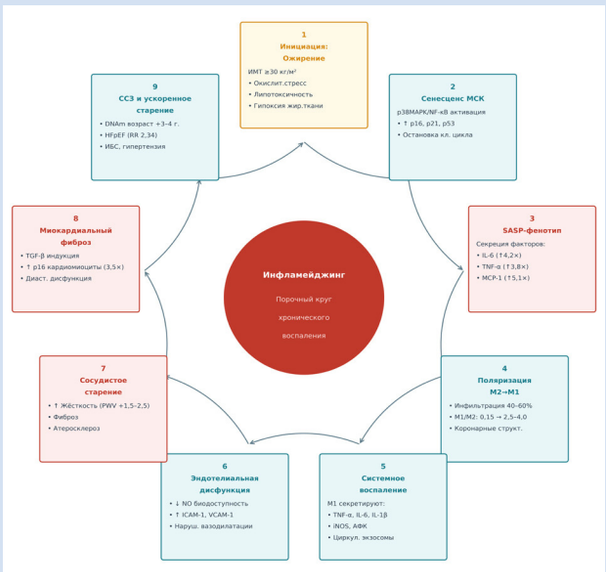


Рисунок 2. Концептуальная схема взаимодействия клеточного сенесценса МСК и поляризации макрофагов. 1. Инициация: Избыточная масса тела индуцирует окислительный стресс, липотоксичность и хроническое воспаление в жировой ткани 2. Сенесценс МСК: через активацию p38MAPK/NF-κB пути происходит преждевременный сенесценс МСК с формированием SASP-секреторного фенотипа. 3. Поляризация макрофагов: SASP-факторы (IL-6, TNF-α, MCP-1) рекрутируют моноциты и индуцируют их дифференцировку в М1-макрофаги. 4. Амплификация воспаления: М1-макрофаги секретируют дополнительные провоспалительные цитокины, усиливающие сенесценс МСК – формируется порочный круг. 5. Системная диссеминация: Циркулирующие SASP-факторы оказывают дистантное воздействие на сосудистую стенку и миокард. 6. Эндотелиальная дисфункция: Снижение биодоступности NO, индукция сенесценса эндотелия, нарушение ангиогенеза. 7. Сосудистое ремоделирование: Артериальная жесткость, фиброз, кальцификация. 8. Миокардиальная патология: Фиброз миокарда, гипертрофия, диастолическая дисфункция, HFpEF (сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса). Клиническая манифестация: Гипертония, атеросклероз, ИБС, сердечная недостаточность, аритмии

Figure 2. Conceptual diagram of the interaction between MSC cellular senescence and macrophage polarization. 1. Initiation: Excess body weight induces oxidative stress, lipotoxicity, and chronic inflammation in adipose tissue. 2. MSC senescence: Through the activation of the p38MAPK/NF-κB pathway, MSCs undergo premature senescence, resulting in the formation of a SASP-secretory phenotype. 3. Macrophage polarization: SASP factors (IL-6, TNF-α, MCP-1) recruit monocytes and induce their differentiation into M1 macrophages. 4. Amplification of inflammation: M1 macrophages secrete additional pro-inflammatory cytokines that enhance MSC senescence, creating a vicious cycle. 5. Systemic dissemination: Circulating SASP factors exert a distant effect on the vascular wall and myocardium. 6. Endothelial dysfunction: Decreased NO bioavailability, induction of endothelial senescence, and impaired angiogenesis. 7. Vascular remodeling: Arterial stiffness, fibrosis, and calcification. 8. Myocardial pathology: Myocardial fibrosis, hypertrophy, diastolic dysfunction, HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction). Clinical manifestations: Hypertension, atherosclerosis, coronary artery disease, heart failure, and arrhythmias

зирования и целевых популяций. Текущие клинические исследования (NCT02848131, NCT04063124, NCT04946383) оценивают эффективность комбинации дазатиниб + кверцетин у пациентов с ожирением и кардиометаболическими заболеваниями. Предполагается, что комбинированные стратегии могут быть наиболее эффективными. Например, сочетание снижения массы тела (GLP-1 агонисты) с сенолитической терапией (D+Q) теоретически должно оказывать синергичное действие: снижение веса уменьшает стимул для индукции нового сенесценса, а сенолитики элиминируют уже существующие сенесцентные клетки. Терапия, направленная на макрофаги, включает несколько подходов. Модуляция M1/M2 баланса может достигаться через агонисты PPAR-γ, IL-10 терапию или экзосомальные препараты. Блокада рекрутирования макрофагов через антагонистов CCR2 (рецептор для MCP-1) уже показала эффективность в доклинических моделях.

Заключение

Настоящий обзор предоставляет комплексный синтез существующих данных о механизмах преждевременного сердечно-сосудистого старения при ожирении. Так, ожирение индуцирует преждевременный клеточный сенесценс МСК через активацию сигнальных путей p38MAPK/NF-κB, приводя к формированию ассоциированного с сенесценсом секреторного фенотипа (SASP). SASP-факторы (IL-6, TNF-α, MCP-1) способствуют поляризации макрофагов жировой ткани из противовоспалительного M2-фенотипа в провоспалительный M1-фенотип, создавая порочный круг хронического воспаления (инфламейджинг). Взаимодействие сенесцентных МСК и M1-макрофагов приводит к системной диссеминации провоспалительных сигналов, вызывающих эндотелиальную дисфункцию, артериальную жесткость, фиброз миокарда и ускоренное сосудистое старение. Ожирение ассоциировано с ускорением биологического возраста на 3–4 года (по маркерам DNAm PhenoAge, DNAm GrimAge, DunedinPACE), что коррелирует с повышенным риском ССЗ. Накопление сенесцентных клеток и повышенные уровни SASP-биомаркеров являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий и могут использоваться для стратификации риска. Терапевтические стратегии, направленные на элиминацию сенесцентных клеток (сенолитики: дазатиниб + кверцетин) или подавление SASP-секреции (сеноморфики: рапамицин, метформин), демонстрируют перспективность в экспериментальных моделях. Снижение массы тела через диету, физическую активность, фармакотерапию (GLP-1 агонисты) или бариатрическую хирургию приводит к снижению маркеров сенесценса, SASP-факторов и замедлению биологического старения. Для анализа клинической эффективности и безопасности сенолитической терапии у пациентов с ожирением и ССЗ необходима инициация крупных рандомизированных контролируемых исследований.

Таким образом, клеточный сенесценс МСК и поляризация макрофагов представляют собой ключевые патогенетические звенья преждевременного сердечно-сосудистого старения при ожирении. Понимание этих механизмов открывает новые возможности для разработки таргетных терапевтических стратегий, направленных на замедление биологического старения и профилактику ССЗ у пациентов с ожирением.

Конфликт интересов

С.В. Лямина заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Калиш заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.О. Кожевникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.П. Лямина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ №25-75-00081.

Информация об авторах

Лямина Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, доцент заведующий лабораторией молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8300-8988

Калиш Сергей Валерьевич, научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований федерального государственного бюджетного образовательного

Author Information Form

Lyamina Svetlana V., PhD, MD, Associate Professor, Head of Laboratory of Molecular Pathology of Digestion, Research Center for Biomedical Research, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8300-8988

Kalish Sergey V., Research Fellow, Laboratory of Molecular Pathology of Digestion, Research Center for Biomedical Research Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine”

учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2781-9396

Кожевникова Екатерина Олеговна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9835-694X

Лямина Надежда Павловна, доктор медицинских наук, профессор руководитель отделения кардиологии отдела хирургии сердца и сосудов государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник Института биологии старения и медицины здорового долголетия с клиникой превентивной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6939-3234

Kozhevnikova Ekaterina O., PhD in Biology, Research Fellow, Laboratory of Molecular Pathology of Digestion, Research Center for Biomedical Research, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9835-694X

Lyamina Nadezhda P., PhD, MD, Professor, Head of the Cardiology Department, Division of Cardiac and Vascular Surgery, State Budgetary Institution of Healthcare of the Moscow Region “Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky”, Moscow, Russian Federation; Leading Research Fellow, Institute of Biology of Aging and Healthy Longevity Medicine with the Clinic of Preventive Medicine, Federal State Budgetary Institution “Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6939-3234

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet. 2024. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.

2. Ruperez C, Madeo F, de Cabo R, et al. Obesity accelerates cardiovascular ageing. Eur Heart J. 2024;46(23):2161-2185. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf216.

3. Tam BT, Morais JA, Santosa S. Obesity and ageing: two sides of the same coin. Obes Rev. 2020;21(4):e12991. doi: 10.1111/obr.12991.

4. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. Cell. 2013;153(6):1194-1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

5. Horvath S, Erhart W, Brosch M, et al. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(43):15538-15543. doi: 10.1073/pnas.1412759111.

6. Hu L, Li J, Tang Z, et al. How does biological age acceleration mediate the associations of obesity with cardiovascular disease? Evidence from international multi-cohort studies. BMC Med. 2024;23:189. doi: 10.1186/s12933-025-02770-0.

7. Xu C, Qiu Z, Guo Q, et al. The role of cellular senescence in cardiovascular disease. Cell Death Discov. 2025;11:431. doi: 10.1038/s41420-025-02720-5.

8. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. Annu Rev Pathol. 2010;5:99-118. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.

9. Wang B, Han J, Elisseeff J, Demaris M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25(12):834-856. doi: 10.1038/s41580-024-00727-x.

10. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. Nat Rev Cardiol. 2018;15(9):505-522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2.

11. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammageing: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(10):576-590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.

12. Conley SM, Hickson LJ, Kellog TA, et al. Human obesity induces dysfunction and early senescence in adipose tissue-derived mesenchymal stromal/stem cells. Front Cell Dev Biol. 2020;8:197. doi: 10.3389/fcell.2020.00197.

13. Lee BC, Yu KR. Impact of mesenchymal stem cell senescence on inflammageing. BMB Rep. 2020;53(2):65-73. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.2.291.

14. Alessio N, Acar MB, Demirsoy IH, et al. Obesity is associated with senescence of mesenchymal stromal cells derived from bone marrow, subcutaneous and visceral fat of young mice. Aging (Albany NY). 2020;12(12):12609-12621. doi: 10.18632/aging.103606.

15. Conley SM, Hickson LJ, Kellog TA, et al. Human obesity induces dysfunction and early senescence in adipose tissue-derived mesenchymal stromal/stem cells. Front Cell Dev Biol. 2020;8:197. doi: 10.3389/fcell.2020.00197.

16. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. Nat Cell Biol. 2013;15(8):978-990. doi: 10.1038/ncb2784.

17. Wang YB, Li T, Wang FY, et al. The Dual Role of Cellular Senescence in Macrophages. Int J Biol Sci. 2025;21:632-649. doi: 10.7150/ijbs.104404.

18. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. J Clin Invest. 2007;117(1):175-184. doi: 10.1172/JCI29881.

19. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest. 2003;112(12):1796-1808. doi: 10.1172/JCI19246.

20. Chen Y, Yang L, Li X. Advances in Mesenchymal stem cells regulating macrophage polarization and treatment of sepsis-induced liver injury. Front Immunol. 2023;14:1238972. doi: 10.3389/fimmu.2023.1238972.

21. Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease. Circ Res. 2018;123(7):825-848. doi: 10.1161/circresaha.118.312563.

22. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. Cell Mol Life Sci. 2014;71(4):549-574. doi: 10.1007/s00018-013-1349-6.

23. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, et al. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: effects of weight loss and exercise. J Am Coll Cardiol. 2017;70(16):2022-2035. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.002.

24. Ren J, Wu NN, Wang S, et al. Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. Physiol Rev. 2021;101(4):1745-1807. doi: 10.1152/physrev.00030.2020.

25. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, et al. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. Int J Evid Based Healthc. 2015;13(3):132-140. doi: 10.1097/XEB.0000000000000055.

26. Abdellatif M, Dadam MN, Vu NT, et al. A step-by-step guide for conducting an umbrella review. BMC Med Res Methodol. 2025;25(1):215. doi: 10.1186/s41182-025-00764-y.

27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

28. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

29. Foti, R.; Storti, G.; Palmesano, M.; Scioli, M.G.; Fiorelli, E.; Terriaca, S.; Cervelli, G.; Kim, B.S.; Orlandi, A.; Cervelli, V. Senescence in Adipose-Derived Stem Cells: Biological Mechanisms and Therapeutic Challenges. Int. J. Mol. Sci. 2024; 25; 8390. doi: 10.3390/ijms25158390

30. Alessio N, Acar MB, Demirsoy IH, et al. Obesity is associated with senescence of mesenchymal stromal cells derived from bone marrow, subcutaneous and visceral fat of young mice. Aging (Albany NY). 2020;12(12):12609-12621. doi: 10.18632/aging.103606.

31. Widjaja SS, Rusdiana R, Helvi TM, Simanullang RH, Jayalie VF, Amelia R, Arisa J. Finding a Link between Obesity and Senescence: A Systematic Review and Meta-Analysis. Iran J Public Health. 2024;53(1):12-22. doi: 10.18502/ijph.v53i1.14679

32. Zhou S, Greenberger JS, Epperly MW, et al. Age-related intrinsic changes in human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells and their differentiation to osteoblasts. Aging Cell. 2008;7(3):335-343. doi: 10.1111/j.1474-9726.2008.00377.x.

33. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. Science. 2015;350(6265):1193-1198. doi: 10.1126/science.aab3389.

34. Yu JM, Wu X, Gimble JM, et al. Age-related changes in mesenchymal stem cells derived from rhesus macaque bone marrow. Aging Cell. 2011;10(1):66-79. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00646.x.

35. Lee BC, Yu KR. Impact of mesenchymal stem cell senescence on inflammageing. BMB Rep. 2020;53(2):65-73. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.2.291.

36. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. Annu Rev Pathol. 2010;5:99-118. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.

37. Wan YCE, Dufau J, Spalding KL. Local and systemic impact of adipocyte senescence associated secretory profile. Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research. 2024;37:100547. doi: 10.1016/j.coemr.2024.100547.

38. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. Nat Cell Biol. 2013;15(8):978-990. doi: 10.1038/ncb2784.

39. Wang B, Han J, Elisseeff J, Demaris M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25(12):834-856. doi: 10.1038/s41580-024-00727-x.

40. Oduro PK, Zheng X, Wei X, et al. The cGAS-STING signaling in cardiovascular and metabolic diseases: Future novel target option for pharmacotherapy. Acta Pharm Sin B. 2022;12(1):50-75. doi: 10.1016/j.apsb.2021.05.011.

41. Laberge RM, Sun Y, Orjalo AV, et al. MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. Nat Cell Biol. 2015;17(8):1049-1061. doi: 10.1038/ncb3195.

42. Alenezi SA, Khan R, Snell L, Aboeldalyl S, Amer S. The Role of NLRP3 Inflammasome in Obesity and PCOS-A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2023;24(13):10976. doi: 10.3390/ijms241310976.

43. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest. 2003;112(12):1796-1808. doi: 10.1172/JCI19246.

44. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. J Lipid Res. 2008;49(7):1562-1568. doi: 10.1194/jlr.M800019-JLR200.

45. Vera KFH, Hemakumar C, Bilachi RS, et al. Macrophage phenotypic switch and obesity-associated metabolic risk: mechanisms and targets. Oxid Med Cell Longev. 2025;2025:6710641. doi: 10.1155/omcl/6710641.

46. Li X, Ren Y, Chang K, et al. Adipose tissue macrophages as potential targets for obesity and metabolic diseases. Front Immunol. 2023;14:1153915. doi: 10.3389/fimmu.2023.1153915.

47. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. Nat Rev Immunol. 2016;16(9):553-565. doi: 10.1038/nri.2016.70.

48. Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate in vivo and in vitro insulin sensitivity. Cell. 2017;171(2):372-384. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.035.

49. Kumar M, Yan P, Kuchel GA, Xu M. Cellular senescence as a targetable risk factor for cardiovascular diseases: therapeutic implications. JACC Basic Transl Sci. 2024;9(4):522-534. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.12.003.

50. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. J Clin Invest. 2006;116(6):1494-1505. doi: 10.1172/JCI26498.

51. Zhang, M., Wang, J., et al. (2024). "Emerging Landscape of Mesenchymal Stem Cell Senescence Mechanisms and Implications on Therapeutic Strategies". ACS Pharmacology & Translational Science. 2024; 7(8); 2315–2336. Doi: 10.1021/acsptsci.4c00284

52. Arias C, Alvarez-Indo J, Cifuentes M, et al. Enhancing adipose tissue functionality in obesity: senotherapeutics, autophagy and cellular senescence as a target. J Transl Med. 2024;22:709. doi: 10.1186/s40659-024-00531-z.

53. Arias C, Alvarez-Indo J, Cifuentes M, et al. Enhancing adipose tissue functionality in obesity: senotherapeutics, autophagy and cellular senescence as a target. J Transl Med. 2024;22:709. doi: 10.1186/s40659-024-00531-z.

54. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. EBioMedicine. 2019;47:446-456. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.069.

55. Safaei S, Sohrabi S, Zahmatkesh P, et al. Exosomes in aging and age-related disorders: mechanisms, therapeutic potentials, and challenges. J Transl Med. 2025;23(1):423. doi: 10.1186/s12967-025-07379-1.

56. Calila H, Balasescu E, Nedelcu RI, Ion DA. Endothelial dysfunction as a key link between cardiovascular disease and frailty: a systematic review. J Clin Med. 2024;13(9):2686. doi: 10.3390/jcm13092686.

57. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2003;42(7):1149-1160. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00994-x.

58. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. Nat Cell Biol. 2013;15(8):978-990. doi: 10.1038/ncb2784.

59. Conley SM, Hickson LJ, Kellog TA, et al. Human obesity induces dysfunction and early senescence in adipose tissue-derived mesenchymal stromal/stem cells. Front Cell Dev Biol. 2020;8:197. doi: 10.3389/fcell.2020.00197.

60. Donato, A. J., Morgan, R. G., Walker, A. E., & Lesniewski, L. A. "Vascular Aging: From Mechanisms to Interventions". GeroScience7 2022; 44(3), 1215–1242. DOI: 10.1007/s11357-022-00566-5

61. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens. Circ Res. 2016;118(6):1021-1040. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.

62. Pan W, Jie W, Huang H. Vascular calcification: molecular mechanisms and therapeutic interventions. MedComm.(2020). 2023;4(1):e200. doi: 10.1002/mco2.200.

63. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. Physiol Rev. 2007;87(4):1285-1342. doi: 10.1152/physrev.00012.2007.

64. Wang B, Jiang T, Qi Y, et al. AGE-RAGE Axis and Cardiovascular Diseases: Pathophysiologic Mechanisms and Prospects for Clinical Applications. Cardiovasc Drugs Ther. 2024. doi: 10.1007/s10557-024-07639-0.

65. Baker DJ, Childs BG, Durik M, et al. Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan. Nature. 2016;530(7589):184-189. doi: 10.1038/nature16932.

66. Belsky DW, Caspi A, Arseneault L, et al. Quantification of the pace of biological aging in humans through a blood test, the DunedinPoAm DNA methylation algorithm. eLife. 2020;9:e54870. doi: 10.7554/eLife.54870.

67. Kumar M, Yan P, Kuchel GA, Xu M. Cellular senescence as a targetable risk factor for cardiovascular diseases: therapeutic implications. JACC Basic Transl Sci. 2024;9(4):522-534. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.12.003.

68. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Личикаки В.А., Манукян М.А., Хунхинова С.А., Солонская Е.И., Руденко В.В., Фальковская А.Ю. Сосудистое старение: роль артериальной гипертензии, ожирения и метавоспаления. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;30(6):553–561. https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2474

69. Arias C, Alvarez-Indo J, Cifuentes M, et al. Enhancing adipose tissue functionality in obesity: senotherapeutics, autophagy and cellular senescence as a target. J Transl Med. 2024;22:709. doi: 10.1186/s40659-024-00531-z.

70. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. EBioMedicine. 2019;47:446-456. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.069.

71. Kirkland JL, Tchkonia T. Senolytic drugs: from discovery to translation. J Intern Med. 2020;288(5):518-536. doi: 10.1111/joim.13141.

72. Bitto A, Ito TK, Pineda VV, et al. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. eLife. 2016;5:e16351. doi: 10.7554/eLife.16351.

73. Moiseeva O, Deschênes-Simard X, St-Germain E, et al. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF-κB activation. Aging Cell. 2013;12(3):489-498. doi: 10.1111/acel.12075.

74. Arabpour M, Saghazadeh A, Rezaei N. Anti-inflammatory and M2 macrophage polarization-promoting effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes. Cytokine Growth Factor Rev. 2021;62:1-9. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107823.

75. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(9):673-683. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30151-2.

76. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(9):513-537. doi: 10.1038/s41574-018-0062-9.

77. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(10):653-662. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.

REFERENCES

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet. 2024. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.

2. Ruperez C, Madeo F, de Cabo R, et al. Obesity accelerates cardiovascular ageing. Eur Heart J. 2024;46(23):2161-2185. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf216.

3. Tam BT, Morais JA, Santosa S. Obesity and ageing: two sides of the same coin. Obes Rev. 2020;21(4):e12991. doi: 10.1111/obr.12991.

4. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. Cell. 2013;153(6):1194-1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

5. Horvath S, Erhart W, Brosch M, et al. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(43):15538-15543. doi: 10.1073/pnas.1412759111.

6. Hu L, Li J, Tang Z, et al. How does biological age acceleration mediate the associations of obesity with cardiovascular disease? Evidence from international multi-cohort studies. BMC Med. 2024;23:189. doi: 10.1186/s12933-025-02770-0.

7. Xu C, Qiu Z, Guo Q, et al. The role of cellular senescence in cardiovascular disease. Cell Death Discov. 2025;11:431. doi: 10.1038/s41420-025-02720-5.

8. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. Annu Rev Pathol. 2010;5:99-118. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.

9. Wang B, Han J, Elisseeff J, Demaris M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25(12):834-856. doi: 10.1038/s41580-024-00727-x.

10. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. Nat Rev Cardiol. 2018;15(9):505-522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2.

11. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammageing: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(10):576-590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.

12. Conley SM, Hickson LJ, Kellog TA, et al. Human obesity induces dysfunction and early senescence in adipose tissue-derived mesenchymal stromal/stem cells. Front Cell Dev Biol. 2020;8:197. doi: 10.3389/fcell.2020.00197.

13. Lee BC, Yu KR. Impact of mesenchymal stem cell senescence on inflammageing. BMB Rep. 2020;53(2):65-73. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.2.291.

14. Alessio N, Acar MB, Demirsoy IH, et al. Obesity is associated with senescence of mesenchymal stromal cells derived from bone marrow, subcutaneous and visceral fat of young mice. Aging (Albany NY). 2020;12(12):12609-12621. doi: 10.18632/aging.103606.

15. Conley SM, Hickson LJ, Kellog TA, et al. Human obesity induces dysfunction and early senescence in adipose tissue-derived mesenchymal stromal/stem cells. Front Cell Dev Biol. 2020;8:197. doi: 10.3389/fcell.2020.00197.

16. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. Nat Cell Biol. 2013;15(8):978-990. doi: 10.1038/ncb2784.

17. Wang YB, Li T, Wang FY, et al. The Dual Role of Cellular Senescence in Macrophages. Int J Biol Sci. 2025;21:632-649. doi: 10.7150/ijbs.104404.

18. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. J Clin Invest. 2007;117(1):175-184. doi: 10.1172/JCI29881.

19. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest. 2003;112(12):1796-1808. doi: 10.1172/JCI19246.

20. Chen Y, Yang L, Li X. Advances in Mesenchymal stem cells regulating macrophage polarization and treatment of sepsis-induced liver injury. Front Immunol. 2023;14:1238972. doi: 10.3389/fimmu.2023.1238972.

21. Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease. Circ Res. 2018;123(7):825-848. doi: 10.1161/circresaha.118.312563.

22. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. Cell Mol Life Sci. 2014;71(4):549-574. doi: 10.1007/s00018-013-1349-6.

23. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, et al. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: effects of weight loss and exercise. J Am Coll Cardiol. 2017;70(16):2022-2035. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.002.

24. Ren J, Wu NN, Wang S, et al. Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. Physiol Rev. 2021;101(4):1745-1807. doi: 10.1152/physrev.00030.2020.

25. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, et al. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. Int J Evid Based Healthc. 2015;13(3):132-140. doi: 10.1097/XEB.0000000000000055.

26. Abdellatif M, Dadam MN, Vu NT, et al. A step-by-step guide for conducting an umbrella review. BMC Med Res Methodol. 2025;25(1):215. doi: 10.1186/s41182-025-00764-y.

27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

28. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

29. Foti, R.; Storti, G.; Palmesano, M.; Scioli, M.G.; Fiorelli, E.; Terriaca, S.; Cervelli, G.; Kim, B.S.; Orlandi, A.; Cervelli, V. Senescence in Adipose-Derived Stem Cells: Biological Mechanisms and Therapeutic Challenges. Int. J. Mol. Sci. 2024; 25; 8390. doi: 10.3390/ijms25158390

30. Alessio N, Acar MB, Demirsoy IH, et al. Obesity is associated with senescence of mesenchymal stromal cells derived from bone marrow, subcutaneous and visceral fat of young mice. Aging (Albany NY). 2020;12(12):12609-12621. doi: 10.18632/aging.103606.

31. Widjaja SS, Rusdiana R, Helvi TM, Simanullang RH, Jayalie VF, Amelia R, Arisa J. Finding a Link between Obesity and Senescence: A Systematic Review and Meta-Analysis. Iran J Public Health. 2024;53(1):12-22. doi: 10.18502/ijph.v53i1.14679

32. Zhou S, Greenberger JS, Epperly MW, et al. Age-related intrinsic changes in human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells and their differentiation to osteoblasts. Aging Cell. 2008;7(3):335-343. doi: 10.1111/j.1474-9726.2008.00377.x.

33. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. Science. 2015;350(6265):1193-1198. doi: 10.1126/science.aab3389.

34. Yu JM, Wu X, Gimble JM, et al. Age-related changes in mesenchymal stem cells derived from rhesus macaque bone marrow. Aging Cell. 2011;10(1):66-79. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00646.x.

35. Lee BC, Yu KR. Impact of mesenchymal stem cell senescence on inflammageing. BMB Rep. 2020;53(2):65-73. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.2.291.

36. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. Annu Rev Pathol. 2010;5:99-118. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.

37. Wan YCE, Dufau J, Spalding KL. Local and systemic impact of adipocyte senescence associated secretory profile. Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research. 2024;37:100547. doi: 10.1016/j.coemr.2024.100547.

38. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. Nat Cell Biol. 2013;15(8):978-990. doi: 10.1038/ncb2784.

39. Wang B, Han J, Elisseeff J, Demaris M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25(12):834-856. doi: 10.1038/s41580-024-00727-x.

40. Oduro PK, Zheng X, Wei X, et al. The cGAS-STING signaling in cardiovascular and metabolic diseases: Future novel target option for pharmacotherapy. Acta Pharm Sin B. 2022;12(1):50-75. doi: 10.1016/j.apsb.2021.05.011.

41. Laberge RM, Sun Y, Orjalo AV, et al. MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. Nat Cell Biol. 2015;17(8):1049-1061. doi: 10.1038/ncb3195.

42. Alenezi SA, Khan R, Snell L, Aboeldalyl S, Amer S. The Role of NLRP3 Inflammasome in Obesity and PCOS-A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2023;24(13):10976. doi: 10.3390/ijms241310976.

43. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest. 2003;112(12):1796-1808. doi: 10.1172/JCI19246.

44. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. J Lipid Res. 2008;49(7):1562-1568. doi: 10.1194/jlr.M800019-JLR200.

45. Vera KFH, Hemakumar C, Bilachi RS, et al. Macrophage phenotypic switch and obesity-associated metabolic risk: mechanisms and targets. Oxid Med Cell Longev. 2025;2025:6710641. doi: 10.1155/omcl/6710641.

46. Li X, Ren Y, Chang K, et al. Adipose tissue macrophages as potential targets for obesity and metabolic diseases. Front Immunol. 2023;14:1153915. doi: 10.3389/fimmu.2023.1153915.

47. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. Nat Rev Immunol. 2016;16(9):553-565. doi: 10.1038/nri.2016.70.

48. Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate in vivo and in vitro insulin sensitivity. Cell. 2017;171(2):372-384. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.035.

49. Kumar M, Yan P, Kuchel GA, Xu M. Cellular senescence as a targetable risk factor for cardiovascular diseases: therapeutic implications. JACC Basic Transl Sci. 2024;9(4):522-534. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.12.003.

50. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. J Clin Invest. 2006;116(6):1494-1505. doi: 10.1172/JCI26498.

51. Zhang, M., Wang, J., et al. (2024). "Emerging Landscape of Mesenchymal Stem Cell Senescence Mechanisms and Implications on Therapeutic Strategies". ACS Pharmacology & Translational Science. 2024; 7(8); 2315–2336. Doi: 10.1021/acsptsci.4c00284

52. Arias C, Alvarez-Indo J, Cifuentes M, et al. Enhancing adipose tissue functionality in obesity: senotherapeutics, autophagy and cellular senescence as a target. J Transl Med. 2024;22:709. doi: 10.1186/s40659-024-00531-z.

53. Arias C, Alvarez-Indo J, Cifuentes M, et al. Enhancing adipose tissue functionality in obesity: senotherapeutics, autophagy and cellular senescence as a target. J Transl Med. 2024;22:709. doi: 10.1186/s40659-024-00531-z.

54. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. EBioMedicine. 2019;47:446-456. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.069.

55. Safaei S, Sohrabi S, Zahmatkesh P, et al. Exosomes in aging and age-related disorders: mechanisms, therapeutic potentials, and challenges. J Transl Med. 2025;23(1):423. doi: 10.1186/s12967-025-07379-1.

56. Calila H, Balasescu E, Nedelcu RI, Ion DA. Endothelial dysfunction as a key link between cardiovascular disease and frailty: a systematic review. J Clin Med. 2024;13(9):2686. doi: 10.3390/jcm13092686.

57. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2003;42(7):1149-1160. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00994-x.

58. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. Nat Cell Biol. 2013;15(8):978-990. doi: 10.1038/ncb2784.

59. Conley SM, Hickson LJ, Kellog TA, et al. Human obesity induces dysfunction and early senescence in adipose tissue-derived mesenchymal stromal/stem cells. Front Cell Dev Biol. 2020;8:197. doi: 10.3389/fcell.2020.00197.

60. Donato, A. J., Morgan, R. G., Walker, A. E., & Lesniewski, L. A. "Vascular Aging: From Mechanisms to Interventions". GeroScience7 2022; 44(3), 1215–1242. DOI: 10.1007/s11357-022-00566-5

61. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens. Circ Res. 2016;118(6):1021-1040. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.

62. Pan W, Jie W, Huang H. Vascular calcification: molecular mechanisms and therapeutic interventions. MedComm.(2020). 2023;4(1):e200. doi: 10.1002/mco2.200.

63. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. Physiol Rev. 2007;87(4):1285-1342. doi: 10.1152/physrev.00012.2007.

64. Wang B, Jiang T, Qi Y, et al. AGE-RAGE Axis and Cardiovascular Diseases: Pathophysiologic Mechanisms and Prospects for Clinical Applications. Cardiovasc Drugs Ther. 2024. doi: 10.1007/s10557-024-07639-0.

65. Baker DJ, Childs BG, Durik M, et al. Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan. Nature. 2016;530(7589):184-189. doi: 10.1038/nature16932.

66. Belsky DW, Caspi A, Arseneault L, et al. Quantification of the pace of biological aging in humans through a blood test, the DunedinPoAm DNA methylation algorithm. eLife. 2020;9:e54870. doi: 10.7554/eLife.54870.

67. Kumar M, Yan P, Kuchel GA, Xu M. Cellular senescence as a targetable risk factor for cardiovascular diseases: therapeutic implications. JACC Basic Transl Sci. 2024;9(4):522-534. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.12.003.

68. Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Lichikaki V.A., Manukyan M.A., Khunkhinova S.A., Solonskaya E.I., Rudenko V.V., Falkovskaya A.Yu. Vascular aging: the role of hypertension, obesity and meta-inflammation. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2024;30(6):553–561. (In Russ.) https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2474.

69. Arias C, Alvarez-Indo J, Cifuentes M, et al. Enhancing adipose tissue functionality in obesity: senotherapeutics, autophagy and cellular senescence as a target. J Transl Med. 2024;22:709. doi: 10.1186/s40659-024-00531-z.

70. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. EBioMedicine. 2019;47:446-456. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.069.

71. Kirkland JL, Tchkonia T. Senolytic drugs: from discovery to translation. J Intern Med. 2020;288(5):518-536. doi: 10.1111/joim.13141.

72. Bitto A, Ito TK, Pineda VV, et al. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. eLife. 2016;5:e16351. doi: 10.7554/eLife.16351.

73. Moiseeva O, Deschênes-Simard X, St-Germain E, et al. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF-κB activation. Aging Cell. 2013;12(3):489-498. doi: 10.1111/acel.12075.

74. Arabpour M, Saghazadeh A, Rezaei N. Anti-inflammatory and M2 macrophage polarization-promoting effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes. Cytokine Growth Factor Rev. 2021;62:1-9. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107823.

75. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(9):673-683. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30151-2.

76. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(9):513-537. doi: 10.1038/s41574-018-0062-9.

77. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(10):653-662. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.

Для цитирования: *Лямина С.В., Калиш С.В., Кожевникова Е.О., Лямина Н.П. Преждевременное сердечно-сосудистое старение у пациентов с ожирением: от клеточного сенесценса макрофагов и мезенхимальных стромальных клеток к клинической манифестации (обзор обзоров). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 122-137. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-122-137*

To cite: *Lyamina S.V., Kalish S.V., Kozhevnikova E.O., Lyamina N.P. Premature cardiovascular aging in patients with obesity: from cellular senescence of macrophages and mezenchymal stromal cells to clinical manifestation (review of reviews). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 122-137. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-122-137*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-138-148

КОМБИНИРОВАННАЯ ЛИПИДСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ РОЗУВАСТАТИНОМ И ЭЗЕТИМИБОМ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (СЕРИЯ СЛУЧАЕВ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ)

В.В. Кашталап[1], Д.Ю. Седых[1], Е.А. Павлова[2]

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

Основные положения

• Комбинированная липидснижающая терапия, включающая в составе розувастатин и эзетимиб (истинная фиксированная комбинация – препарат ЗЕНОН®), является доказано эффективной и безопасной в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с атеросклеротической патологией, в том числе после острых кардиоваскулярных катастроф, с сахарным диабетом и пожилых.

• Данные об опыте применения комбинированной липидснижающей терапии (статина и эзетимиба) у пациентов с аортальным стенозом немногочисленны, что актуализирует демонстрацию в публикациях случаев из реальной клинической практики.

Резюме

В настоящей работе представляется собственный клинический опыт и обзор имеющихся клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности назначения комбинированной липидснижающей терапии со статином и ингибитором абсорбции холестерина (эзетимибом) в составе, в рамках профилактики сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с атеросклерозом. Представлены клинические примеры амбулаторного ведения пациентов с атеросклерозом и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями с помощью фиксированной комбинации розувастатина в максимально переносимой дозе и эзетимиба (препарат ЗЕНОН®), продемонстрировавшие позитивный результат в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений на протяжении 9-месячного наблюдения, достижения целевых значений показателей липидограммы и хорошую переносимость такой комбинации.

Ключевые слова Дислипидемия • Липидснижающая терапия • Комбинированные препараты • Профилактика • Аортальный стеноз

Поступила в редакцию: *17.02.2026;* ***поступила после доработки:*** *02.03.2026;* ***принята к печати:*** *23.03.2026*

COMBINATION LIPID-LOWERING THERAPY WITH ROSUVASTATIN AND EZETIMIBE IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS (CASE SERIES FROM CLINICAL PRACTICE)

V.V. Kashtalap[1], D.Yu. Sedykh[1], E.A. Pavlova[2]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo region "Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash", 6, Academician L.S. Barbarash Boulevard, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Combined lipid–lowering therapy, including rosuvastatin and ezetimibe (the true fixed combination is ZENON®), has been proven effective and safe in the prevention of cardiovascular complications in patients with atherosclerotic pathology, including after acute cardiovascular disasters, with diabetes mellitus and the elderly.

Для корреспонденции: *Дарья Юрьевна Седых, md-sedih@mail.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Darya Yu. Sedykh, md-sedih@mail.ru; address: 6, Academician L.S. Barbarash Boulevard, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

• There are few data on the experience of using combined lipid-lowering therapy (statin and ezetimibe) in patients with aortic stenosis, which actualizes the demonstration of cases from real clinical practice in publications.

Abstract

This article presents our clinical experience and reviews existing clinical studies evaluating the efficacy and safety of combination lipid-lowering therapy with a statin and a cholesterol absorption inhibitor (ezetimibe) for the prevention of cardiovascular complications associated with atherosclerosis. Clinical examples of outpatient management of patients with atherosclerosis and concomitant cardiovascular diseases using a fixed-dose combination of rosuvastatin at the maximum tolerated dose and ezetimibe (ZENON®) are presented. These results demonstrated positive results in terms of cardiovascular complication prevention over a 9-month follow-up period, achievement of target lipid profile values, and good tolerability of this combination.

Keywords Dyslipidemia • Lipid-lowering therapy • Combination drugs • Prevention • Aortic stenosis

Received: *17.02.2026;* ***received in revised form:*** *02.03.2026;* ***accepted:*** *23.03.2026*

Список сокращений

АД	– артериальное давление	КФК	– креатинфосфокиназа
АЛТ	– аланинаминотрансфераза	ОР	– отношение рисков
АСТ	– аспартатаминотрансфераза	ОСА	– общая сонная артерия
БЦА	– брахиоцефальные артерии	ОХС	– общий холестерин
ВСА	– внутренняя сонная артерия	ТГ	– триглицериды
ДИ	– доверительный интервал	Хс-ЛНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ДЛП	– дислипидемия	ЦДС	– цветовое дуплексное сканирование
ИМ	– инфаркт миокарда	ЭКГ	– электрокардиография
КЛСТ	– комбинированная липиднижающая терапия	ЭхоКГ	– эхокардиография

Введение

Статья ставит целью представить собственный клинический опыт и обзор клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности назначения комбинированной липиднижающей терапии (КЛСТ) со статином и ингибитором абсорбции холестерина (эзетимибом) в рамках профилактики сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с атеросклерозом.

Сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, остаются ведущей причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности населения во всем мире, что ассоциируется с высокими показателями социально-экономического ущерба для экономики развитых стран [1]. Одним из ключевых и модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска в патогенезе развития и прогрессирования атерогенеза продолжают оставаться нарушения липидного обмена – дислипидемии (ДЛП) [2]. Фокус внимания при коррекции ДЛП в настоящее время уделяется целому спектру проатерогенных мишеней (холестерину липопротеинов очень низкой и низкой плотности (Хс-ЛНП), общему холестерину (ОХС), холестерину не-липопротеинов высокой плотности, триглицеридам (ТГ), аполипопротеину B 100, липопротеину (a)) [3].

В качестве «золотого стандарта» профилактики сердечно-сосудистых осложнений, при наличии показаний к медикаментозному лечению ДЛП и при отсутствии истиной непереносимости, рассматривается назначение статинов [4]. При этом согласно данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ при широкой распространенности гиперхолестеринемии – около 70% в России, только менее 8% из обследованных принимают гиполипидемическую терапию [5]. Отчасти это связано со сформированными опасениями в отношении рисков развития побочных эффектов при приеме статинов. При этом справедливых опасений в отношении длительного сохранения высокого уровня Хс-ЛНП, который закономерно приводит (за счет так называемой «липотоксичности») к утяжелению течения сахарного диабета 2 типа, развитию дефицита тестостерона, гипотиреозу среди пациентов и практикующих врачей значительно меньше [6].

Среди врачей первичного звена есть ясное понимание необходимости достижения целевых уровней артериального давления (АД) при лече-

нии артериальной гипертонии, целевой гликемии на фоне лечения сахарного диабета, между тем в отношении целевых уровней липидограммы при назначении фармакотерапии ДЛП имеется значительная инертность. Между тем в международном исследовании PESA было показано, что наличие распространенного атеросклероза прямо ассоциируется с уровнем Хс-ЛНП. Повышение уровня Хс-ЛНП сопровождается значимым увеличением частоты мультифокального атеросклероза с 11% в группе обследуемых с уровнем Хс-ЛНП 1,6–1,8 ммоль/л до 64% в группе обследуемых с уровнем Хс-ЛНП 3,9–4,1 ммоль/л ($p < 0,001$) [7]. Эти данные подтверждают, что стратегия постепенного титрования доз липидснижающей терапии и длительного недостижения целевых уровней Хс-ЛНП не приводит к эффективному контролю атерогенеза и снижению кардиоваскулярного риска.

Однако применение статинов в рекомендуемых и переносимых пациентом дозах далеко не всегда сопровождается достижением целевых значений липидного спектра согласно клиническим рекомендациям и в зависимости от оцененного риска, что требует назначения лекарственных препаратов для коррекции ДЛП нестатинового ряда (ингибитора абсорбции холестерина в кишечнике – эзетимиба, бемпедоевой кислоты и PCSK9-таргетной терапии) [8, 9]. Так, согласно данным российского ретроспективного наблюдательного исследования УНИСОН, достижение целевых значений на фоне монотерапии статинами составляет 22,4% [10]. При этом высокие дозы статинов ассоциируются с закономерным увеличением числа побочных эффектов, особенно у пожилых и астеничных пациентов, что снижает приверженность больных к назначенной терапии. Данное обсуждение будет посвящено возможностям КЛСТ в составе розувастатина и эзетимиба (препарат Зенон) для объективной оценки ее эффективности и безопасности.

В настоящее время не вызывает сомнений позитивное влияние КЛСТ на прогноз пациентов с ДЛП. Так, результаты анализа шведского регистра SWEDEHEART Registry показали, что назначение эзетимиба вместе со статинами в максимально в ранние сроки после инфаркта миокарда (ИМ) значительно улучшает сердечно-сосудистые исходы по сравнению с традиционным подходом в течение 3 лет последующего наблюдения, значимо снижая число больших сердечно-сосудистых событий [11]. В обновлении европейских рекомендаций по лече-нию ДЛП от 2025 г. особое внимание уделено пациентам с ИМ, если они ранее не получали ли-пидснижающую терапию, то у них следует рассмотреть возможность инициации в стационаре КЛСТ статинами высокой интенсивности с эзетимибом. Такой подход обусловлен тем, что в тече-ние 100 дней после перенесенного ИМ риск развития у таких пациентов повторного ИМ, инсуль-та или кардиоваскулярной смерти составляет 10%, а в течение 5 последующих лет – 33% [12].

В обзоре S. Zhan и соавторов, на примере 26 исследований с 23 499 участниками с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями представлены доказательства высокого качества в отношении протективного действия комбинации статин + эзетимиб на модификацию риска нефатальных ИМ и ишемического инсульта [13]. В другом мета-анализе 15 исследований, выполненный P. Sydhom и соавторами, указано, что КЛСТ с эзетимибом и статином, по сравнению с монотерапией статинами, связана со снижением риска первичного композитного исхода на 24% (отношение риска (ОР) 0,76, доверительный интервал (ДИ) 95% [0,73, 0,80]), а также сердечно-сосудистой смертности на 20% (ОР 0,80, ДИ 95% [0,74, 0,88]) и смертности от всех причин на 16% (ОР 0,84, ДИ 95% [0,78, 0,91]) за счет превосходящего эффекта понижения липидов по сравнению с высокими дозами статинов [14].

Помимо доказанного большинством исследований преимущества влияния КЛСТ с эзетимибом и статинами на уровень Хс-ЛНП, ОХС и ТГ, Y.M. Ah и соавторы показали наличие более выраженного противовоспалительного действия такой комбинации, что иллюстрируется значимым снижением высокочувствительного С-реактивного белка и является необходимым условием для замедления прогрессирования атеросклеротического процесса за счет модификации резидуального риска, обусловленного персистирующим воспалением [15].

В ранее проведенном двойном слепом рандомизированном исследовании IMPROVE-IT среди 17 999 пациентов, наблюдавшихся в течение 6 лет после острого коронарного синдрома, стратегия добавления эзетимиба к симвастатину привела к последовательному снижению риска атеросклеротических сердечно-сосудистых событий, независимо от исходных значений Хс-ЛНП [12]. Коэффициент события Kaplan-Meier для первичной конечной точки составил в этом исследовании 32,7% в группе КЛСТ (симвастатин и эзетимиб) по сравнению с 34,7% в группе монотерапии симвастатином ($p = 0,016$). Кроме того, снижение уровня Хс-ЛНП до уровней ниже целевых на тот момент (менее 1,8 ммоль/л) на фоне назначения КЛСТ продемонстрировало дополнительное снижение риска. При том показатели мышечных и печеночных побочных эффектов, отмены терапии из-за побочных эффектов были сопоставимыми в двух группах [13, 14]. В связи с этим КСЛТ статин + эзетимиб была рекомендована во вторичной профилактике после коронарных катастроф. Именно это исследование показало перспективы применения КЛСТ у пациентов очень высокого риска и необходимость достижения у них значения Хс-ЛНП менее 1,4 ммоль/л.

В научных публикациях также представлено благоприятное влияние на липидные параметры среди пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, что позволяет использовать КЛСТ, включающую статин и эзетимиб, во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений и в этой когорте больных [15, 16]. По данным Американской диабетической ассоциации от 2026 г. возможности КЛСТ с эзетимибом и статином нашли применение в персонализированном контроле над липидным обменом и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в рамках многофакторного управления риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [17]. В исследовании RACING у 3 780 пациентов с сердечно-сосудистой патологией, стратифицированых по возрасту старше и младше 75 лет показатели первичной конечной точки не отличались между группами пациентов на фоне назначения КЛСТ (эзетимиб + статин) и группой монотерапии статином высокой интенсивности. Назначение статина в дозах умеренной интенсивности вместе с эзетимибом сопровождалось более редкой отменой липидснижающей терапии у пациентов с ДЛП как в возрасте старше 75 лет (2,3% против 7,2%; p = 0,010) и тех, кому было менее 75 лет (5,2% против 8,4%; p < 0,001) [18]. Таким образом, хорошая переносимость КЛСТ на основе статина и эзетимиба определяет ее преимущества у пациентов высокого и очень высокого риска в пожилом возрасте, когда есть риск развития побочных эффектов на фоне высоких доз статинов.

К настоящему времени у пациентов с ДЛП и дегенеративным стенозом аортального клапана использование как статинов, так и эзетимиба и их комбинаций, не подтвердило значимого влияния на модификацию стенотического процесса. Так, в крупных рандомизированных клинических исследованиях, показано, что комбинация статина и эзетимиба значимо снижала уровень Хс-ЛНП, но не влияла на скорость прогрессирования стеноза, гемодинамические параметры или частоту событий, связанных с аортальным клапаном [19–21]. Согласно данным коллективов A.M. Greve и F. Antonini-Canterin в отдельных подгруппах пациентов с начальной стадией аортального стеноза и высоким уровнем Хс-ЛНП возможно минимальное замедление прогрессирования на фоне назначения КЛСТ со статином и эзетимибом, однако эти данные получены в пост-хок анализах и не изменяют общую клиническую практику [22–26]. Действующие европейские и американские клинические рекомендации не рекомендуют использования комбинации статина и эзетимиба именно для лечения или профилактики прогрессирования аортального стеноза при отсутствии других показаний к гиполипидемической терапии [27]. При этом наличие клапанного порока (дегенеративного стеноза аортального клапана) определенно не должно быть ограничением для назначения эффективной липидснижающей терапии у пациентов с ДЛП.

Вызывают интерес работы, посвященные безопасности КЛСТ с эзетмибом и статином в составе. С одной стороны, в трехлетнем южнокорейском рандомизированном исследовании у 3 780 пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием показана ее лучшая переносимость (общая частота отмены 4,7% против 8,3% на терапии розувастатином 20–40 мг), при аналогичной эффективности в отношении влияния на смертность и нефатальный инсульт, а также лучшем достижении целевого Хс-ЛНП [28]. В другой работе (обзор H. Soleimani и соавторов) при анализе 32 исследований группа КЛСТ продемонстрировала снижение рисков мышечных побочных эффектов терапии (ОР = 0,27, 95% ДИ: 0,13–0,57), в виду чего пациенты реже прекращали прием назначенного лечения (ОР = 0,61, 95% ДИ: 0,51–0,74) [29]. Еще в одной работе было показано отсутствие статистической разницы в побочных реакциях (мышечных, печеночных и желудочно-кишечных), непереносимости, прекращении лечения, общих и серьезных нежелательных явлениях между группами пациентов на монотерапии статином высокой интенсивности и на фоне назначения КЛСТ с эзетимибом и статином, что в принципе подтверждает безопасность использования статинов в высоких дозах, если нет факторов, ограничивающих переносимость (возраст, хрупкость) [30–32].

Пациенты, представленные в клинических примерах, проходили амбулаторное лечение у кардиолога в городе Кемерово в 2025 г. Каждый пациент подписал информированное добровольное согласие на публикацию обезличенных данных своего наблюдения. Форма согласия одобрена локальным этическим комитетом клинического центра.

CASE STUDY

Клинические случаи и их обсуждение

Клинический случай №1

Женщина, 54 года, работающая, образование высшее, замужем. Жалобы активно не предъявляет.

Анамнез заболевания: Сердечно-сосудистые заболевания у пациентки ранее не прослеживались. Регулярную терапию не получала. За год до настоящего обращения при периодическом медицинском осмотре впервые было выявлено повышение ОХС до 8,2 ммоль/л. По направлению цехового терапевта была сдана развернутая липидограмма, по результатам которой (со слов пациентки) выявлены отклонения от нормы показателей ОХС, Хс-ЛНП и Хс-ЛВП. Терапевтом были даны рекомендации по немедикаментозному снижению холестерина в течение 3 месяцев, без существенного эффекта (контрольный уровень ОХС по медицинской карте 8,0 ммоль/л), начата терапия розувастатином 10 мг. По-

вторный медицинский осмотр в 2025 г. показал сохранение повышения ОХС на уровне 5,5 ммоль/л, доза розувастатина увеличена до 20 мг. Пациентка направлена на дообследование, включавшее: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), цветовое дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей, с результатами пациентка отправлена на консультацию к кардиологу.

Анамнез жизни: Наследственность по болезням системы кровообращения не отягощена. Хронические заболевания, травмы, гемотрансфузии отрицает. Аппендэктомия в детском возрасте. 2 беременности, 2 родов, медицинских абортов и самопроизвольных выкидышей не было. Курит (0,5 пачки в сутки), алкоголь употребляет 4–5 раз в год. Физическая активность нерегулярная. Аллергические реакции не отмечает.

Физикальное обследование: Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы и слизистые оболочки чистые, физиологического цвета, умеренной влажности. Отеков нет. Индекс массы тела 25 кг/м^2. Дыхание везикулярное, без патологических дыхательных шумов. Частота дыхания 15 в минуту. Сатурация 99%. Тоны сердца ритмичные, ясные. Частота сокращений сердца 62 в минуту. АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Область почек не изменена, симптом поколачивания безболезненный с двух сторон. Физиологические оправления в норме.

Лабораторные и инструментальные обследования:

1) Общий анализ крови и мочи – без отклонений.

2) Биохимический анализ крови – повышение ОХС 6,6 ммоль/л и Хс-ЛНП 5 ммоль/л, снижение Хс-ЛВП 0,9 ммоль/л.

3) Рентгенография органов грудной клетки – без патологии.

4) ЭКГ – ритм синусовый, частота сердечных сокращений 60 ударов в минуту, нормальное положение электрической оси сердца, нарушений питания по миокарду не выявлено.

5) ЭхоКГ – сократительная способность миокарда левого желудочка не нарушена (фракция выброса левого желудочка 58%), состояние перикарда и полостей сердца без особенностей, начальный аортальный стеноз (отверстие клапана 1,4 см2, градиент давления 12 мм рт. ст.), признаки атеросклероза аорты.

6) ЦДС артерий нижних конечностей – признаков атеросклеротического поражения сосудов не выявлено.

7) ЦДС артерий шеи – утолщение комплекса интима-медиа до 0,12, стеноз по площади во внутренней сонной артерии (ВСА) справа 45% (протяженность атеросклеротической бляшки 1 см) и слева 60% (протяженность атеросклеротической бляшки 1,5 см), общие сонные (ОСА) и позвоночные артерии проходимы, без патологических извитостей.

Диагноз:

Основной – Церебральный атеросклероз, бессимптомное течение. Стеноз ВСА справа 45% и ВСА слева 60%. Приобретенный порок сердца: начальный аортальный стеноз. Атеросклероз аорты. Предстадия хронической сердечной недостаточности.

Фоновый – ДЛП IIA по Фредриксону.

Пациентка относиться к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска в виду установленного церебрального атеросклероза со стенозом более 50% (целевые показатели липидов крови: Хс-ЛНП менее 1,4 ммоль/л и снижение на 50% от исходного уровня, ТГ менее 1,7 ммоль/л).

Рекомендации кардиолога по лечению:

1) Наблюдение кардиолога, ангионевролога.

2) Соблюдение гипохолестериновой диеты (ограничение содержания животных жиров в рационе, предпочтение цельнозерновым продуктам, рыбе, свежим овощам и фруктам).

3) Регулярная аэробная физическая активность умеренной интенсивности.

4) Минимизация употребления алкоголя и полный отказ от курения.

5) Ежегодный контроль: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (включая липидограмму и коагулограмму), рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ, ЦДС БЦА, артерий нижних конечностей.

6) Через 4–6 недель контроль липидограммы крови, липопротеина (а), глюкозы, креатинфосфокиназы (КФК), креатинина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (при необходимости коррекция дозы КСЛТ терапевтом).

7) Контрольный осмотр кардиолога с результатами повторного ЦДС БЦА и ЭхоКГ через 6-9 месяцев.

8) Регулярный прием препаратов: с учетом исходно высокого уровня Хс-ЛНП и установленного очень высокого риска для инициации липиднижающей терапии назначен прием розувастатина 40 мг и эзетимиба 10 мг, в виде фиксированной комбинации розувастатина + эзетимиба 40/10 мг (препарат ЗЕНОН®).

Через 9 месяцев пациентка пришла на повторный прием к кардиологу. Жалоб по прежнему не предъявляет, изменений при физикальном осмотре нет, сердечно-сосудистые осложнения не зафиксированы. За оцениваемый период пациентом был произведен отказ от курения и употребления алкоголя, изменение режима питания и физической активности. На фоне регулярного приема КЛСТ (препарат ЗЕНОН®) в прежней дозе нормализованы показатели липидного спектра крови (ОХС

3,3 ммоль/л, Хс-ЛНП 1,37 ммоль/л, Хс-ЛВП 1,2 ммоль/л, ТГ 1,6 ммоль/л), переносимость лечения и приверженность хорошая. Пациентка имеет референсный уровень липопротеина (а) 20 нмоль/л. Не отмечалось негативного влияния КЛСТ на скорость клубочковой фильтрации (72 мл/мин/м2), гликемию (4,8 ммоль/л), уровень КФК (50 Ед/л), АСТ (22 Ед/л) и АЛТ (30 Ед/л). Контроль ЦДС БЦА в динамике показал сохраняющееся утолщение комплекса интима-медиа до 0,12, однако выявлен значительный регресс стеноза по площади в ВСА справа до 40% и слева до 25%. Повторное ЭхоКГ в динамике показало отсутствие признаков прогрессирования аортального стеноза, что расценено как эффект комплекса воздействий – медикаментозных и немедикаментозных. Лечение рекомендовано продолжить в прежнем объеме, показаний для отбора пациентки на каротидную эндартерэктомию в настоящее время нет.

Клинический случай № 2

Мужчина 52 лет, работающий, образование среднее, разведен. Жалобы на общую слабость и утомляемость, одышку при умеренной физической нагрузке, нарастание уровня «плохого» холестерина на фоне регулярной КЛСТ.

Анамнез заболевания: Клиника артериальной гипертензии в анамнезе 10 лет. Максимальное АД 210/100 мм рт. ст., адаптирован к АД 115/70 мм рт. ст. Мозговые инсульты отрицает.

В декабре 2010 г. без предшествующей клиники стенокардии перенес неосложненный передний распространенный Q-образующий ИМ. По данным коронарографии выявлено многососудистое поражение артерий (передней нисходящей, диагональной и правой коронарной артерий), показано проведение коронарного шунтирования в срочном порядке. В начале 2011 года выполнено успешное шунтирование передней нисходящей, диагональной и правой коронарной артерий, в последующем клиники стенокардии не отмечалось.

С 2022 г. у пациента появились ежедневные эпизоды учащенного сердцебиения и неритмичного сердцебиения, которое сменялось на брадикардию (минимально до 39 ударов в минуту), что сопровождалось одышкой, общей слабостью, головокружением, потливостью. По суточному мониторингу ЭКГ был установлен диагноз пароксизмальной предсердной эктопической тахикардии и пароксизмальной формы трепетания предсердий, данных за значимые паузы не выявлено. В виду возникших нарушений ритма сердца при прошлом коронарном анамнезе была проведена коронарошунтография, в итоге был выявлен значимый стеноз анастомоза к правой коронарной артерии, с последующим успешным выполнением стентирования данной зоны в плановом порядке. В течение года повторных нарушений ритма сердца не зафиксировано. В 2023 г. по суточному мониторингу ЭКГ рецидивированные предсердной эктопии с присоединением 1 кратной пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии без нарушений гемодинамики, в связи с чем был госпитализирован в стационар для выполнения повторной коронарошунтографии, электрофизиологического исследования и радиочастотной абляции. По коронарошунтографии шунты проходимы. Оперативное лечение привело к исчезновению перебоев в работе сердца. В 2025 г. при контрольном обследовании были выявлены начальные признаки аортального стеноза и атеросклероза аортального клапана, снижение фракции выброса левого желудочка до 48%; подтверждены признаки мультифокального поражения артерий (стенозы ОСА справа 20%, слева 35%).

ДЛП в анамнезе с 2010 г., коррекция с помощью немедикаментозных изменений образа жизни и монотерапии статинами высокой интенсивности в максимально переносимых дозировках без достижения целевых значений липидов, в виду быстрого прогрессирования атеросклероза с 2025 г. дополнительно к статину получает алирокумаб 300 мг в месяц подкожно. Уровень липопротеина (а) 54 нмоль/л. Настоящее обращение к кардиологу связано с неоптимальными цифрами липидограммы на двойной КЛСТ. Постоянный прием терапии: апиксабан 5 мг 2 раза в день, амиодарон 200 мг, периндоприл 4 мг, эплеренон 25 мг, розувастатин 40 мг, алирокумаб 300 мг в месяц.

Анамнез жизни: Наследственность по болезням системы кровообращения отягощена по материнской линии (ИМ). Хронические заболевания, внесердечные операции, травмы, аллергические реакции, гемотрансфузии отрицает. Курит (1,5 пачки в день), алкоголь употребляет 1–2 раза в год. Физическая активность регулярная.

Физикальное обследование: состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы и слизистые оболочки чистые, физиологического цвета, умеренной влажности. Отеков нет. Индекс массы тела 37,9 кг/м2. Дыхание везикулярное, без патологических дыхательных шумов. Частота дыхания 16 в минуту. Сатурация 98%. Тоны сердца ритмичные, приглушены, слабый систолический шум в проекции аортального клапана и сонных артерий. Частота сокращений сердца 64 в минуту. АД 124/70 мм рт. ст. Живот мягкий, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, безболезненный, печень не увеличена. Область почек не изменена, симптом поколачивания безболезненный с двух сторон. Физиологические оправления в норме.

Лабораторные и инструментальные обследования:

1) Общий анализ крови и мочи – без отклонений.

2) Биохимический анализ крови – повышение ОХС 3,62 ммоль/л, Хс-ЛНП 2,2 ммоль/л, ТГ 1,77 ммоль/л.

3) Рентгенография органов грудной клетки – без патологии.

4) ЭКГ – ритм синусовый, частота сердечных сокращений 54 удара в минуту, электрическая ось сердца отклонена влево, гипертрофия миокарда левого желудочка, нарушений питания по миокарду не выявлено.

5) ЭхоКГ – сократительная способность миокарда левого желудочка снижена (фракция выброса левого желудочка 46%), зоны гипокинезии по передней и боковой стенкам левого желудочка, перегородке и верхушке сердца, перикард без особенностей, гипертрофия миокарда левого желудочка, атеросклероз аорты.

6) ЦДС артерий нижних конечностей – признаков атеросклеротического поражения сосудов не выявлено.

7) ЦДС БЦА – утолщение комплекса интима-медиа до 0,12, стеноз по площади в ОСА справа 20% и слева 35%, ВСА и позвоночные артерии проходимы, без патологических извитостей.

Диагноз:

Основной – Мультифокальный атеросклероз. Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз от 2010 г. Гемодинамически значимые стенозы передней нисходящей артерии, диагональной ветви, правой коронарной артерии. Маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии, аортокоронарное шунтирование диагональной ветви, правой коронарной артерии от 2011 г. Стеноз анастомоза к правой коронарной артерии от 2022 г. Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием стеноза анастомоза к правой коронарной артерии от 2022 г. Пароксизмальная предсердная эктопическая тахикардия. Пароксизмальная форма трепетания предсердий. Неустойчивая пароксизмальная желудочковая тахикардия. Синусовая брадикардия. Радиочастотная абляция очагов предсердной и желудочковой эктопии от 2023 г.

Атеросклероз аорты. Хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, 1 стадия, функциональный класс 2.

Фоновый – Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Церебральный атеросклероз. Стенозы ОСА справа 20%, слева 35%. ДЛП IIБ по Фредриксону. Недостижение целей терапии на фоне приема статинов и алирокумаба.

Сопутствующий – Ожирение 2 степени.

Пациент относиться к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска в виду перенесенного ИМ и коронарного шунтирования (целевые показатели липидов крови: Хс-ЛНП менее 1,4 ммоль/л и на 50% от исходного уровня, ТГ менее 1,7 ммоль/л).

Рекомендации кардиолога по лечению:

1) Наблюдение кардиолога, ангионевролога, сердечно-сосудистого хирурга, эндокринолога.

2) Соблюдение рациональной гипохолестериновой диеты (ограничение содержания животных жиров в рационе, предпочтение цельнозерновым продуктам, рыбе, свежим овощам и фруктам) и ограничение потребления поваренной соли до 5 г в сутки.

3) Регулярная аэробная физическая активность умеренной интенсивности.

4) Минимизация употребления алкоголя и полный отказ от курения, снижение массы тела.

5) Ежегодный контроль: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (включая липидограмму и коагулограмму), рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ, ЦДС БЦА, артерий нижних конечностей, суточный мониторинг ЭКГ.

6) Через 4–6 недель контроль липидограммы крови, липопротеина (а), глюкозы, КФК, креатинина, АСТ, АЛТ (при необходимости коррекция дозы КСЛТ терапевтом).

7) Контрольный осмотр кардиолога через 6–9 месяцев с результатом контрольной ЭхоКГ.

8) Регулярный прием препаратов:

– апиксабан 5 мг 2 раза в день,
– бисопролол 2,5 мг утром,
– амиодарон 100 мг утром,
– периндоприл 2 мг вечером,
– эплеренон 25 мг утром,
– дапаглифлозин 10 мг утром,
– алирокумаб 300 мг в месяц,
– прием розувастатина 40 мг и эзетимиба 10 мг, при хорошей переносимости переход на фиксированную комбинацию розувастатина + эзетимиба 40/10 мг (ЗЕНОН®).
– для снижения веса – семаглутид 1,34 мг/мл п/к раз в неделю (титрация дозы согласно инструкции).

Через 9 месяцев пациент повторно обратился к кардиологу. Сердечно-сосудистые осложнения не зафиксированы. Уменьшилась одышка, проявления общей слабости и утомляемости. Снизил вес на 10 кг. За оцениваемый период был произведен отказ от курения. Новых находок при физикальном осмотре нет. На фоне регулярного приема КЛСТ в прежней дозе (ЗЕНОН® 40/10 мг) нормализованы показатели липидного спектра крови (ОХС 2,91 ммоль/л, Хс-ЛНП 1,28 ммоль/л, Хс-ЛВП 1,4 ммоль/л, ТГ 1,1 ммоль/л), переносимость лечения и приверженность хорошая. Со слов пациента сразу приобрел препарат для КЛСТ в фиксированной комбинации. Не отмечалось негативного влияния КЛСТ на скорость клубочковой фильтрации (79 мл/мин/м^2), гликемию (5,3 ммоль/л), уровень КФК (32 Ед/л), АСТ (27 Ед/л) и АЛТ (33 Ед/л – верхяя граница нормы). Контроль ЭхоКГ в динамике показал отсутствие признаков прогрессирования аортального стеноза, улучшение сократительной способности миокарда левого желудочка (фракция выброса левого желу-

дочка 48%). Лечение рекомендовано продолжить в прежнем объеме.

Уникальность использованной при ведении пациентов фиксированной КЛСТ обусловлена содержанием двух гиполипидемических компонентов, взаимодополняющих друг друга по механизму действия, позволяя таким образом селективно снижать абсорбцию холестерина и некоторых растительных стеролов в кишечнике, а также подавлять эндогенный синтез холестерина. Примером такого лекарства является препарат ЗЕНОН® (дозы 10/10 мг, 20/10 мг, 40/10 мг), его применение способствует стабильному и выраженному по эффективности над монотерапией статинами высокой интенсивности снижению ОХС, Хс-ЛНП, ТГ, аполипопротеина В 100 и холестерина не-липопротеинов высокой плотности, а также повышению Хс-ЛВП, что важно для пациентов с гиперхолестеринемией (гетерозиготной или гомозиготной семейной и несемейной) в дополнении к гипохолестериновой диете. Успешный контроль над нарушениями липидного обмена позволяет модифицировать сердечно-сосудистый риск даже при наличии анамнеза заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, что и было продемонстрировано в клинических примерах.

Комбинация розувастатина с эзетимибом в одной таблетке позволяет большему количеству пациентов достигать целевых значений показателей липидограммы, при этом ее применение связано с высокими показателями безопасности, соответствующими отдельным профилям безопасности розувастатина и эзетимиба, а сочетание двух веществ в одном лекарстве позволяет поддерживать лучшую приверженность пациентов к лечению со временем.

Таким образом, на примерах из реальной практики было показано, что комбинация статина в максимально переносимой дозе и эзетимиба в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией (согласно диагнозу) и изменениями в образе жизни показывает эффективность в отношении сдерживания сердечно-сосудистых осложнений через коррекцию ДЛП, в том числе демонстрируя отсутствие признаков продолжающегося прогрессирования стеноза аортального клапана, а также регресс имеющегося церебрального стеноза. Фиксированная комбинация демонстрирует высокую безопасность и хорошую переносимость, а однократный режим приема позволяет сохранить достаточную приверженность к терапии в отдаленном периоде.

Заключение

Липиднижающая терапия, включающая в составе фиксированную комбинацию розувастатина и эзетимиба, может быть опцией эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у различных категорий пациентов, в том числе и при наличии различных проявлений аортального стеноза и при сопутствующих атеросклеротических заболеваниях некоронарных артерий, посредством уверенного достижения целевых значений показателей липидограммы в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Вместе с высокой эффективностью, фиксированная комбинация розувастатина и эзетимиба – препарат ЗЕНОН®, имеет хорошую переносимость, что подтверждается результатами представленных клинических случаев.

Конфликт интересов

В.В. Кашталап входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Д.Ю. Седых заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Павлова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Клинические случаи представлены в рамках деятельности регионального липидного центра на базе Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кузбасский клинический кардиологической диспансер имени академика Л.С. Барбараша» и по результатам проведения поискового научного исследования НИИ КПССЗ тема 0419-2026-0005 «Модели оценки, профилактики и коррекции кардиоваскулярного риска на основе изучения психологических факторов и коморбидности соматических патологий у пациентов с болезнями системы кровообращения» (руководитель – д.м.н., профессор, профессор РАН Кашталап В.В.) № государственной регистрации 126012716074-3 от 27.01.2026 (подтема № 419_9 «Эффекты применения PCSK9-таргетной терапии у пациентов с дегенеративным стенозом аортального клапана для замедления прогрессирования заболевания»).

CASE STUDY

Информация об авторах

Кашталап Василий Васильевич, профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Author Information Form

Kashtalap Vasily V., Professor of the RAS, PhD, MD, Professor, Head of the Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Седых Дарья Юрьевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7058-2008

Павлова Екатерина Альбертовна, врач-липидолог кардиологической поликлиники государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кузбасский клинический кардиологической диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7453-0731

Sedykh Daria Yu., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7058-2008

Pavlova Ekaterina A., Lipidologist of the Cardiological Polyclinic, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo region “Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7453-0731

Вклад авторов в статью

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

СДЮ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация 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

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

SDYu – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, 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. Игнатьева В.И., Ежов М.В., Концевая А.В., и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2025; 47 (2): 88 98. doi:10.17116/medtech20254702188.

2. Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А., и др. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22 (8S): 3791. doi:10.15829/1728-8800-2023-3791.

3. Полякова Е.А., Халимов Ю.Ш., Баженова Е.А., и др. Липопротеин(а), атеросклероз и сердечно-сосудистый риск. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2024; 20 (5): 559-565. doi:10.20996/1819-6446-2024-3080.

4. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (5): 5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.

5. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (5): 3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.

6. Song Y., Liu J., Zhao K., et al. Cholesterol-induced toxicity: An integrated view of the role of cholesterol in multiple diseases. Cell Metab. 2021; 33 (10): 1911-1925. doi10.1016/j.cmet.2021.09.001.

7. Fernández-Friera L., Fuster V., López-Melgar B., et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. J Am Coll Cardiol. 2017; 70 (24): 2979-2991. doi10.1016/j.jacc.2017.10.024.

8. Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A., et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019; 39 (2): e38-e81. doi:10.1161/ATV.0000000000000073.

9. Khan S.U., Yedlapati S.H., Lone A.N., et al. PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2022; 377: e069116. doi:10.1136/bmj-2021-069116.

10. Сергиенко И.В., Ежов М.В., Гуревич В.С., и др. Сравнительная эффективность и безопасность монотерапии статинами и их комбинации с эзетимибом. (Результаты российского ретроспективного наблюдательного исследования УНИСОН). Атеросклероз и дислипидемии. 2022; 4 (49): 25-38. doi:10.34687/2219-8202. JAD.2022.04.0003.

11. Leosdottir M., Schubert J., Brandts J., et al. Early Ezetimibe Initiation After Myocardial Infarction Protects Against Later Cardiovascular Outcomes in the SWEDEHEART Registry. J Am Coll Cardiol. 2025; 85 (15): 1550-1564. doi10.1016/j.jacc.2025.02.007.

12. Mach F., Koskinas K.C., Roeters van Lennep J.E., et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025; 46 (42): 4359-4378. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190.

13. Zhan S., Tang M., Liu F., et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 11 (11): CD012502. doi:10.1002/14651858.CD012502.pub2.

14. Sydhom P., Al-Quraishi B., El-Shawaf M., et al. The clinical effectiveness and safety of low/moderate-intensity statins & ezetimibe combination therapy vs. high-intensity statin monotherapy: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2024; 24 (1): 660. doi:10.1186/s12872-024-04144-y.

15. Ah Y.M., Jeong M., Choi H.D. Comparative safety and efficacy of low- or moderate-intensity statin plus ezetimibe combination therapy and high-intensity statin monotherapy: A meta-analysis of randomized controlled studies. PLoS One. 2022; 17 (3): e0264437. doi:10.1371/journal.pone.0264437.

16. Oyama K., Giugliano R.P., Blazing M.A., et al. Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Clinical Outcomes of Combining Ezetimibe With Statin Therapy in IMPROVE-IT. J Am Coll Cardiol. 2021; 78 (15): 1499-1507. doi:10.1016/j.jacc.2021.08.011.

17. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015; 372 (25): 2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.

18. Fei Y., Guyatt G.H., Alexander P.E., et al. Addition of Ezetimibe to statins for patients at high cardiovascular risk: Systematic review of patient-important outcomes. J Eval Clin

Pract. 2018; 24 (1): 222-231. doi:10.1111/jep.12663.

19. Rossebø A.B., Pedersen T.R., Boman K., et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008; 359 (13): 1343-56. doi:10.1056/NEJMoa0804602.

20.Desai M.Y., Braunwald E. The Pathophysiologic Basis and Management of Calcific Aortic Valve Stenosis: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2025; 86 (9): 659-672. doi:10.1016/j.jacc.2025.06.049.

21. Capoulade R., Clavel M.A., Dumesnil J.G., et al. Impact of metabolic syndrome on progression of aortic stenosis: influence of age and statin therapy. J Am Coll Cardiol. 2012; 60 (3): 216-23. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.052.

22. Greve A.M., Bang C.N., Boman K., et al. Relation of Lipid-Lowering Therapy to Need for Aortic Valve Replacement in Patients With Asymptomatic Mild to Moderate Aortic Stenosis. Am J Cardiol. 2019; 124 (11):1736-1740. doi:10.1016/j.amjcard.2019.08.037.

23. Small A.M., Yutzey K.E., Binstadt B.A., et al. Unraveling the Mechanisms of Valvular Heart Disease to Identify Medical Therapy Targets: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2024; 150 (6):e109-e128. doi:10.1161/CIR.0000000000001254.

24. Sengupta P.P., Kluin J., Lee S.P., et al. The future of valvular heart disease assessment and therapy. Lancet. 2024; 403 (10436): 1590-1602. doi:10.1016/S0140-6736(23)02754-X.

25. Lindman B.R., Sukul D., Dweck M.R., et al. Evaluating Medical Therapy for Calcific Aortic Stenosis: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021; 78 (23): 2354-2376. doi:10.1016/j.jacc.2021.09.1367.

26. Otto C.M., Newby D.E., Hillis G.S. Calcific Aortic Stenosis: A Review. JAMA. 2024; 332 (23): 2014-2026. doi:10.1001/jama.2024.16477.

27. Thiago L., Tsuji S.R., Nyong J., et al. Statins for aortic valve stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 9 (9): CD009571. doi:10.1002/14651858.CD009571.pub2.

28. Kim B.K., Hong S.J., Lee Y.J., et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2022; 400 (10349): 380-390. doi:10.1016/S0140-6736(22)00916-3.

29. Soleimani H., Mousavi A., Shojaei S., et al. Safety and Effectiveness of High-Intensity Statins Versus Low/Moderate-Intensity Statins Plus Ezetimibe in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease for Reaching LDL-C Goals: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Cardiol. 2024; 47 (8): e24334. doi:10.1002/clc.24334.

30. Kelly F.A., de Moraes F.C.A., Lôbo A.O.M., et al. Safety and efficacy of moderate-intensity statin plus ezetimibe versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: A meta-analysis. J Clin Lipidol. 2024; 18 (6): e893-e904. doi:10.1016/j.jacl.2024.07.013.

31. Kashani A., Sallam T., Bheemreddy S., et al. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. Am J Cardiol. 2008; 101 (11): 1606-13. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.01.041.

32. Luo L., Yuan X., Huang W., et al. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis. Intern Med J. 2015; 45 (5): 546-57. doi:10.1111/imj.12706.

REFERENCES

1. Ignatyeva V.I., Ezhov M.V., Kontsevaya A.V., et al. Socioeconomic damage caused by elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2025; 47 (2): 88-98. (In Russ.) doi:10.17116/medtech20254702188.

2. Drapkina O.M., Imaeva A.E., Kutsenko V.A., et al. Dyslipidemias in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023; 22 (8S): 3791. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2023-3791.

3. Polyakova E.A., Khalimov Y.S., Bazhenova E.A., et al. Lipoprotein(a), atherosclerosis, and cardiovascular risk. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2024; 20 (5): 559-565. (In Russ.) doi:10.20996/1819-6446-2024-3080.

4. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., et al. Lipid metabolism disorders. Clinical guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023; 28 (5): 5471. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.

5. Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021; 20 (5): 3007. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.

6. Song Y., Liu J., Zhao K., et al. Cholesterol-induced toxicity: An integrated view of the role of cholesterol in multiple diseases. Cell Metab. 2021; 33 (10): 1911-1925. doi10.1016/j.cmet.2021.09.001.

7. Fernández-Friera L., Fuster V., López-Melgar B., et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. J Am Coll Cardiol. 2017; 70 (24): 2979-2991. doi10.1016/j.jacc.2017.10.024.

8. Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A., et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019; 39 (2): e38-e81. doi:10.1161/ATV.0000000000000073.

9. Khan S.U., Yedlapati S.H., Lone A.N., et al. PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2022; 377: e069116. doi:10.1136/bmj-2021-069116.

10. Sergienko I.V., Yezhov M.V., Gurevich V.S., et al. Comparative efficacy and safety of statin monotherapy and their combination with ezetimibe. (Results of the Russian retrospective observational study UNISON). Atherosclerosis and dyslipidemia. 2022; 4 (49): 25-38. (In Russ.) doi:10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0003.

11. Leosdottir M., Schubert J., Brandts J., et al. Early Ezetimibe Initiation After Myocardial Infarction Protects Against Later Cardiovascular Outcomes in the SWEDEHEART Registry. J Am Coll Cardiol. 2025; 85 (15): 1550-1564. doi10.1016/j.jacc.2025.02.007.

12. Mach F., Koskinas K.C., Roeters van Lennep J.E., et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025; 46 (42): 4359-4378. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190.

13. Zhan S., Tang M., Liu F., et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 11 (11): CD012502. doi:10.1002/14651858.CD012502.pub2.

14. Sydhom P., Al-Quraishi B., El-Shawaf M., et al. The clinical effectiveness and safety of low/moderate-intensity statins & ezetimibe combination therapy vs. high-intensity statin monotherapy: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2024; 24 (1): 660. doi:10.1186/s12872-024-04144-y.

15. Ah Y.M., Jeong M., Choi H.D. Comparative safety and efficacy of low- or moderate-intensity statin plus ezetimibe combination therapy and high-intensity statin monotherapy: A meta-analysis of randomized controlled studies. PLoS One. 2022; 17 (3): e0264437. doi:10.1371/journal.pone.0264437.

16. Oyama K., Giugliano R.P., Blazing M.A., et al. Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Clinical Outcomes of Combining Ezetimibe With Statin Therapy in IMPROVE-IT. J Am Coll Cardiol. 2021; 78 (15): 1499-1507. doi:10.1016/j.jacc.2021.08.011.

17. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015; 372 (25): 2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.

18. Fei Y., Guyatt G.H., Alexander P.E., et al. Addition of Ezetimibe to statins for patients at high cardiovascular risk: Systematic review of patient-important outcomes. J Eval Clin Pract. 2018; 24 (1): 222-231. doi:10.1111/jep.12663.

19. Rossebø A.B., Pedersen T.R., Boman K., et al. Intensive lipid

lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008; 359 (13): 1343-56. doi:10.1056/NEJMoa0804602.

20.Desai M.Y., Braunwald E. The Pathophysiologic Basis and Management of Calcific Aortic Valve Stenosis: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2025; 86 (9): 659-672. doi:10.1016/j.jacc.2025.06.049.

21. Capoulade R., Clavel M.A., Dumesnil J.G., et al. Impact of metabolic syndrome on progression of aortic stenosis: influence of age and statin therapy. J Am Coll Cardiol. 2012; 60 (3): 216-23. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.052.

22. Greve A.M., Bang C.N., Boman K., et al. Relation of Lipid-Lowering Therapy to Need for Aortic Valve Replacement in Patients With Asymptomatic Mild to Moderate Aortic Stenosis. Am J Cardiol. 2019; 124 (11):1736-1740. doi:10.1016/j.amjcard.2019.08.037.

23. Small A.M., Yutzey K.E., Binstadt B.A., et al. Unraveling the Mechanisms of Valvular Heart Disease to Identify Medical Therapy Targets: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2024; 150 (6):e109-e128. doi:10.1161/CIR.0000000000001254.

24. Sengupta P.P., Kluin J., Lee S.P., et al. The future of valvular heart disease assessment and therapy. Lancet. 2024; 403 (10436): 1590-1602. doi:10.1016/S0140-6736(23)02754-X.

25. Lindman B.R., Sukul D., Dweck M.R., et al. Evaluating Medical Therapy for Calcific Aortic Stenosis: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021; 78 (23): 2354-2376. doi:10.1016/j.jacc.2021.09.1367.

26. Otto C.M., Newby D.E., Hillis G.S. Calcific Aortic Stenosis: A Review. JAMA. 2024; 332 (23): 2014-2026. doi:10.1001/jama.2024.16477.

27. Thiago L., Tsuji S.R., Nyong J., et al. Statins for aortic valve stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 9 (9): CD009571. doi:10.1002/14651858.CD009571.pub2.

28. Kim B.K., Hong S.J., Lee Y.J., et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2022; 400 (10349): 380-390. doi:10.1016/S0140-6736(22)00916-3.

29. Soleimani H., Mousavi A., Shojaei S., et al. Safety and Effectiveness of High-Intensity Statins Versus Low/Moderate-Intensity Statins Plus Ezetimibe in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease for Reaching LDL-C Goals: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Cardiol. 2024; 47 (8): e24334. doi:10.1002/clc.24334.

30. Kelly F.A., de Moraes F.C.A., Lôbo A.O.M., et al. Safety and efficacy of moderate-intensity statin plus ezetimibe versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: A meta-analysis. J Clin Lipidol. 2024; 18 (6): e893-e904. doi:10.1016/j.jacl.2024.07.013.

31. Kashani A., Sallam T., Bheemreddy S., et al. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. Am J Cardiol. 2008; 101 (11): 1606-13. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.01.041.

32. Luo L., Yuan X., Huang W., et al. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis. Intern Med J. 2015; 45 (5): 546-57. doi:10.1111/imj.12706.

Для цитирования: *Кашталап В.В., Седых Д.Ю., Павлова Е.А. Комбинированная липидснижающая терапия розувастатином и эзетимибом в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (серия случаев из клинической практики). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 138-148. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-138-148*

To cite: *Kashtalap V.V., Sedykh D.Yu., Pavlova E.A. Combination lipid-lowering therapy with rosuvastatin and ezetimibe in the prevention of cardiovascular complications (case series from clinical practice). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 138-148. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-138-148*

УДК 616.12
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-149-155

МЕТОДОЛОГИЯ ПЕЙСИНГА ПРИ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ЗАМЕНЕ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СВЕРХЖЕСТКОГО ПРОВОДНИКА В ЛЕВОМ ЖЕЛУДОЧКЕ И КОРОНАРНОГО ПРОВОДНИКА В БЕДРЕННОЙ АРТЕРИИ

А.И. Данилович, Р.С. Тарасов, И.В. Ганюков, В.И. Ганюков

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

Основные положения

• Проанализированы различные способы сверхчастой стимуляции желудочков при эндоваскулярных вмешательствах на клапанах сердца.

• Представлен новый способ пейсинга при помощи сверхжесткого проводника в левом желудочке и коронарного проводника в бедренной артерии при транскатетерном протезировании аортального клапана.

Резюме

В публикации представлена и обоснована методология пейсинга при ТИАК с применением сверхжесткого проводника в левом желудочке и коронарного проводника в бедренной артерии. Описана методика сверхчастой стимуляции желудочков сердца – в частности, использование коронарного проводника в бедренной артерии, подход проиллюстрирован на клиническом примере. Предложенный способ позволяет успешно проводить транскатетерное вмешательство на аортальном клапане: он обеспечивает стойкую сверхчастую стимуляцию желудочков на небольших амплитудах, при этом не требует дополнительных манипуляций, новых доступов, специального инструментария и дополнительных материальных затрат.

Ключевые слова Пейсинг • Транскатетерное протезирование аортального клапана • Сверхжесткий проводник • Коронарный проводник • Стимуляция желудочков

Поступила в редакцию: *06.09.2025;* ***поступила после доработки:*** *15.10.2025;* ***принята к печати:*** *16.11.2025*

CASE STUDY

METHODOLOGY OF PACING IN TRANSCATHETER AORTIC VALVE REPLACEMENT USING AN ULTRA-RIGID GUIDEWIRE IN THE LEFT VENTRICLE AND A CORONARY GUIDEWIRE IN THE FEMORAL ARTERY

A.I. Danilovich, R.S. Tarasov, I.V. Ganyukov, V.I. Ganyukov

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

Highlights

• Various methods of over-frequency ventricular stimulation in endovascular interventions on heart valves are analyzed.

• A new method of pacing using an over-stiff guidewire in the left ventricle and a coronary guidewire in the femoral artery is presented in transcatheter aortic valve replacement.

Abstract

The publication presents and substantiates the methodology of pacing in TIAC using an ultra-rigid conductor in the left ventricle and a coronary conductor in the femoral artery. A technique for ultra–frequent stimulation of the ventricles of the heart is described, in particular, the use of a coronary artery in the femoral artery, the approach is illustrated by a clinical example. The proposed method makes it possible to successfully perform transcatheter intervention on the aortic valve:

Для корреспонденции: *Арина Игоревна Данилович, arishok25@mail.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Россия, 650002*

Corresponding author: *Arina I. Danilovich, arishok25@mail.ru; address: Academician L.S. Barbarash Boulevard, 6, Kemerovo, Russia, 650002*

it provides stable, ultra-frequent stimulation of the ventricles at small amplitudes, while it does not require additional manipulations, new accesses, special tools and additional material costs.

Keywords Pacing • Transcatheter aortic valve replacement • Super-rigid guidewire • Coronary guidewire • Ventricular pacing

Received: *06.09.2025;* ***received in revised form:*** *15.10.2025;* ***accepted:*** *16.11.2025*

Список сокращений

ЛЖ	– левый желудок	ТИАК	– транскатетерная имплантация аортального клапана
ОБА	– общая бедренная артерия	ЭКС	– электрокардиостимуляция

Введение

Сверхчастая стимуляция желудочков (пейсинг) сердца является одним из ключевых этапов при транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК). В условиях пейсинга выполняется предилатация, постдилатация, а в некоторых случаях и имплантация клапана [1].

Самый распространенный способ сверхчастой стимуляции желудочков – это стимуляция через временный электрод, установленный в правый желудочек через центральную вену, и соединенный с внешним устройством электрокардиостимуляции (ЭКС) [2]. Несмотря на эффективность, данный способ стимуляции имеет и ряд серьезных недостатков, а именно необходимость в дополнительном венозном доступе и риск перфорации электродом правых отделов сердца с развитием гемотампонады [3].

Альтернативным способом для обеспечения сверхчастой стимуляции желудочков сердца при ТИАК является стимуляция при помощи сверхжесткого проводника в левом желудочке (ЛЖ) и кожного электрода, представленного иглой, заведенной в кожу и подкожную клетчатку пациента [4, 5]. Для выполнения пейсинга к сверхжесткому проводнику и кожной игле подключают зажимы электродов, соединяющихся с ЭКС. Для пациента данный метод более безопасный, однако он также имеет ряд существенных недостатков. Во-первых, для достижения эффективной стимуляции необходима большая амплитуда (часто 10 ампер (А) и более). Во-вторых, в определенном проценте случаев (согласно опыту нашего центра примерно в 20%) даже на фоне высокой амплитуды не удается достичь стойкой эффективной сверхчастой стимуляции желудочков с достаточным для выполнения ТИАК снижением систолического артериального давления до значений 50 и менее мм рт. ст., поэтому для проведения процедуры необходима конверсия на электрод правого желудочка. В-третьих, есть риск травматизации оперирующей бригады мышечной иглой, при помощи которой осуществляется стимуляция.

В сентябре 2024 г. Ivan Wong и соавт. предложили новый способ сверхчастой стимуляции желудочков сердца с помощью коронарного проводника системы защиты головного мозга от эмболии Sentinel и сверхжесткого проводника в ЛЖ [6]. Согласно описанной методике, один зажим по типу крокодил (катод) крепится на сверхжесткий проводник в ЛЖ, а второй (анод) – на коронарный проводник, загруженный в устройство Sentinel. Данный метод стимуляции продемонстрировал эффективность, а именно достижение стойкой (больше 10 сек) сверхчастой стимуляции желудочков сердца и снижения давления ниже 60 мм рт. ст. во время проведения процедуры. А с учетом отсутствия необходимости в дополнительном доступе и других манипуляциях, данная техника безопасна как для оперирующей бригады, так и для пациента. Данный способ стимуляции был опробован на 25 пациентах, которым выполнялась ТИАК [6]. Однако представленный способ стимуляции требует использования системы защиты мозга от эмболии Sentinel, который в России активно используют пока лишь отдельные центры. С учетом высокой стоимости данного устройства, его использование очень ограничено, в связи с чем выполнить данный способ стимуляции пока затруднительно.

С учетом вышесказанного, для осуществления эффективной сверхчастой стимуляции желудочков при проведении транскатетерного протезирования аортального клапана необходим поиск альтернативного способа стимуляции, который к тому же будет безопасен как для пациента, так и для оперирующей бригады.

Целью данной публикации является представление и обоснование методологии пейсинга при ТИАК с использованием сверхжесткого проводника в ЛЖ и коронарного проводника в бедренной артерии.

Методология сверхчастой стимулляции желудочков сердца при помощи коронарного проводника в бедренной артерии

В нашей клинике при выполнении ТИАК па-

циентам с использованием системы защиты мозга Sentinel мы протестировали новый способ пейсинга, предложенный Ivan Wong и соавт [6]. Данный способ показал высокую эффективность и безопасность и позволил добиться стойкой стимуляции желудочков на малых амплитудах (5–7А). Однако с учетом ограниченности использования системы защиты мозга в нашей клинике, ввести данный способ в рутинное использование не представляется возможным.

С учетом того, что при ТИАК в нашей клинике выполняется пункция основного рабочего доступа – чаще правой общей бедренной артерии (ОБА) под ангиографическим контролем, который осуществляется с контрлатеральной стороны через ОБА слева. Также мы оставляем страховочный коронарный проводник высокой поддержки в бедренных артериях до окончания процедуры для заведения баллона, в случае развития кровотечения из подвздошной или бедренной артерии основного доступа. В связи с этим, мы стали использовать данный коронарный проводник для сверхчастой стимуляции желудочков сердца, совместно со сверхжестким проводником, располагающимся в ЛЖ (рис. 1).

Предлагаемый нами способ сверхчастой стимуляции желудочков не требует дополнительный материальных затрат, доступов или имплантации каких-либо устройств. При этом позволяет в короткие сроки обеспечить стойкую стимуляцию (до 180–200 ударов в минуту) на небольшой амплитуде (5–7А) (рис. 2). Для выполнения стимуляции один зажим по типу крокодил, выполняющий функцию катода, крепится к сверхжестком проводнику, заведенному в ЛЖ. Второй зажим по типу крокодил – анод, отвечающий за заземление, крепится на страховочный коронарный проводник (Grand Slam), расположенный в бедренной артерии с контрлатерального доступа (рис. 3).

Клинический случай использования нового способа сверхчастой стимулляции желудочков

Пациенка *B.*, 69 лет, поступила в нашу клинику с основным диагнозом: приобретенный порок сердца, критический дегенеративный стеноз аортального клапана (So ind 0,3 см^2, P ср. 50 мм рт. ст., P макс. 87 мм рт. ст.), относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов до 3 степени, постоянная форма фибрилляции предсердий, хроническая сердечная недостаточность 2А, функциональный класс 2 по Нью-Йоркской классификации (NYHA). Пациентка обсуждена мультидисциплинарной кардиокомандой в рамках комиссии по лечению приобретенных пороков сердца, принято решение о выполнении ТИАК.

Ход операции

В рамках минималистического подходка к ТИАК, в условиях спонтанного дыхания с использованием местной анестезии обеспечен пункционный трансфеморальный доступ слева с установкой интродьюсера 7 Fr. По коронарному проводнику «Grand Slam» диагностический катетер Pig Tail заведен в общую подвздошную артерию справа. Под ангиографическим контролем выполнена пункция ОБА справа (рис. 4), с последующим ее прошиванием двумя устройствами «Pro-Glide» для выполнения эндоваскулярного гемостаза после завершения ТИАК, и установкой интродюсера сначала 10 Fr, а затем 14 Fr. Через доступ к правой ОБА, заведен сверхжесткий проводник «Safari» в ЛЖ.

В условиях сверхчастой стимуляции желудочков (с использованием сверхжесткого проводника ЛЖ и коронарного проводника в бедренной артерии слева) с частотой 180 уд/мин на амплитуде стимуляции 5А проведена баллонная вальвулопластика с использованием баллонного катетера диаметром 22 мм (рис. 5). В область аортального кла-

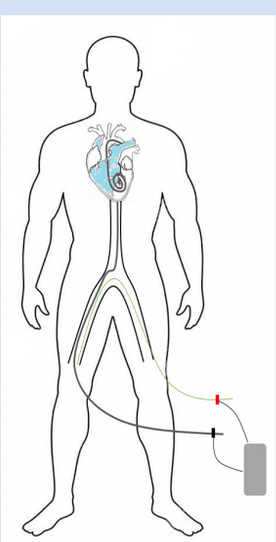


Рисунок 1. Схема расположения проводников для сверхчастой стимуляции желудочков (зеленый – коронарный проводник; серый – сверхжесткий проводник в левом желудочке)
Figure 1. Diagram of the location of the conductors for ultra-frequent ventricular stimulation (green – coronary conductor; gray – ultra-rigid conductor in the left ventricle)

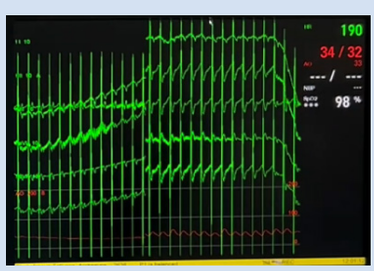


Рисунок 2. Эффективная сверхчастая стимуляция желудочков на мониторе ЭКГ с достижением целевого уровня артериального давления при ТИАК
Figure 2. Effective ultra-frequent ventricular stimulation on the ECG monitor with achievement of the target blood pressure level during TIAC

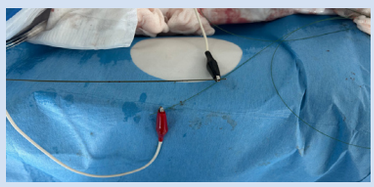


Рисунок 3. Расположение электродов на проводниках (черный – катод на сверхжестком проводнике в левом желудочке, красный – анод на коронарном проводнике в бедренной артерии)
Figure 3. Location of electrodes on conductors (black – cathode on a super-rigid conductor in the left ventricle, red – anode on a coronary conductor in the femoral artery)

пана установлена доставочная система транскатетрного клапана. Выполнена серия аортографий, позиционирование и установка аортального клапана «ACURATE L», 27 мм (рис. 6). В связи с неполным раскрытием клапана потребовалась постдилатация. В условиях сверхчастой стимуляции желудочков (с использованием сверхжесткого проводника ЛЖ и коронарного проводника в бедренной артерии слева) с частотой 200 уд/мин на амплитуде стимуляции 5А выполнена постдилатация клапана баллоном 22 мм (рис. 7).

При контрольной ангиографии и эхокардиографии – положение клапана правильное, параклапанных сбросов крови нет, компрометации коронарного кровотока нет. Пиковый градиент на клапане снизился до 14 мм рт. ст., средний до 6 мм рт. ст. Процедура завершена удалением инструментария и ушиванием бедренных доступов.

В послеоперационном периоде активизация пациентки на третьи сутки после ТИАК и уменьшением клинических проявлений сердечной недостаточности. По данным эхокардиографии – удовлетворительная функция аортального клапана, полость перикарда без особенностей. Пациентка на 7 сутки выписана на амбулаторный этап.

Обсуждение

В процессе эволюции транскатетерные клапаны претерпели ряд усовершенствований, тем самым было достигнуто снижение частоты осложнений, включая уменьшение риска возникновения стойких нарушений ритма сердца после имплантации (с 20–25% до 5–10%), которые требуют продленной или постоянной ЭКС [7]. Помимо усовершенствования клапанов, и сама методика ТИАК претерпела ряд изменений, направленных на сокращение инвазивности процедуры, а именно переход на местную анестезию с применением седации, использование трансторакальной эхокардиографии, лучевой артерии в качестве второго доступа, а сверхжесткого проводника в ЛЖ в качестве активного электрода для электростимулляции, а также отказ от открытого доступа к бедренным артериям и переход на ушивающие устройства. Несмотря на отсутствие четкого определения «минималистического подхода» при ТИАК, одним из важных пунктов стал отказ от использования правожелудочкового электрода [2]. С учетом этого врачебное сообщество озадачилось поиском более простых и эффективных способов сверхчастой стимуляции желудочков.

В 2008 г. Tevfik Karagoz и соавт. опубликовали работу, в которой продемонстрировали новый способ пейсинга через сверхжесткий проводник ЛЖ и специальной клеящейся накладки на спине пациента, применяющийся у детей с врожденным аортальным стенозом при проведении баллонной вальвулопластики [8]. Данный способ стимуляции позволил эффективно и безопасно выполнить процедуру, а также избежать осложнений, связанных со вторым сосудистым доступом, сократить время процедуры и снизить ее стоимость за счет исключения использования дополнительного интродьюсера и временного электрода ЭКС.



Рисунок 4. Пункция ОБА под контролем ангиографии с установкой ушивающих устройств
Figure 4. Puncture of the OBA under angiography control with the installation of suturing devices

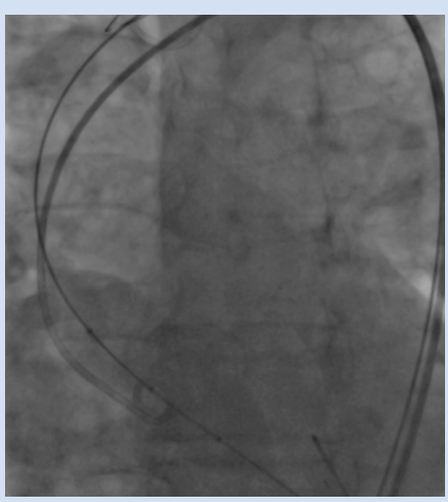


Рисунок 5. Баллонная вальвулопластика аортального клапана
Figure 5. Balloon valvuloplasty of the aortic valve

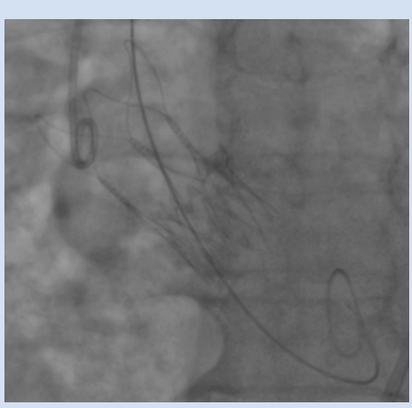


Рисунок 6. Имплантирован клапан Acurate L 27 мм в аортальную позицию
Figure 6. An Acurate L 27 mm valve was implanted in the aortic position

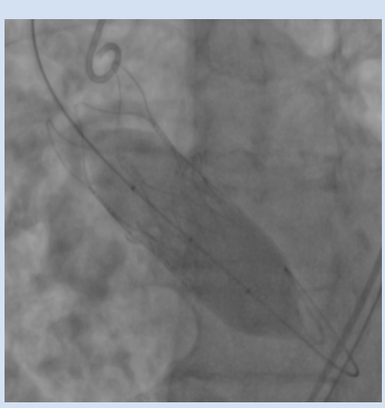


Рисунок 7. Баллонная постдилатация имплантированного клапана
Figure 7. Balloon postdilatation of an implanted valve

В 2012 г. были опубликованы результаты проспективного исследования по использованию сверхчастой стимуляции при помощи мышечной иглы (кожный электрод) [4]. Данный способ продемонстрировал свою эффективность и значимо снижал время выполнения вмешательства. Однако для достижения стойкой сверхчастой стимуляции потребовалась высокая амплитуда (10А). При этом способе применение мышечной иглы приносило дополнительную травматизацию пациенту и создавало риск травмы оперирующей бригаде.

В 2019 г. были опубликованы результаты сравнительного исследования двух видов стимуляции: через электрод правого желудочка и через проводник в ЛЖ. По результатам исследования было выявлено что левожелудочковая стимуляция сокращает время выполнения процедуры, время флюроскопии и стоимость процедуры. А эффективность и безопасность стимуляции в группах была сопоставима [7].

Также в 2019 г. было опубликовано многоцентровое ретроспективное исследование, в котором оценивались безопасность и эффективность временной кардиостимуляции с помощью временного электрода Tempo. Электрод Tempo – это новый временный электрод для стимуляции с мягким наконечником, предназначенный для минимизации риска перфорации, и новым механизмом активной фиксации, предназначенным для повышения стабильности электрода, который продемонстрировал свою безопасность и эффективность при проведении временной кардиостимуляции при структурных операциях на сердце, обеспечивал стабильную пери- и постпроцедурную стимуляцию и позволял мобилизовать пациентов, которым требуется временная кардиостимуляция [9].

Способ, предложенный в сентябре 2024 г. азиатскими коллегами [6] безусловно не уступает по эффективности и простоте использования, однако для его реализации необходимо обязательное использование системы защиты мозга от эмболии «Sentinel». С учетом стоимости данного устройства, его использование в мире крайне ограничено. Соответственно, реализовать его в рутинной практике крайне затруднительно.

На представленном клиническом примере была представлена и обоснована новая, ранее не описанная в литературе, методология пейсинга при ТИАК с использованием сверхжесткого проводника в ЛЖ и коронарного проводника в бедренной артерии. В отличие от способа пейсинга с использованием кожного электрода, предложенный нами способ позволяет при небольшой амплитуде (5–7А) получить эффективную и стойкую стимуляцию, не требует дополнительных доступов и устройств, а также легко применим в рутинной клинической практике.

Ограничения

Предлагаемый способ сверхчастой стимуляции желудочков при помощи сверхжесткого проводника ЛЖ и коронарного проводника в бедренной артерии не целесообразно применять у пациентов с исходными значимыми нарушениями ритма сердца (атриовентрикулярные блокады, синдром слабости синусового узла, полные блокады ножек пучка Гисса). Таким пациентам рекомендуется проведение «традиционной» сверхчастой стимуляции желудочков при помощи правожелудочкового электрода.

Заключение

Таким образом, представленный способ сверхчастой стимуляции желудочков позволяет успешно выполнить транскатетерное вмешательство на аортальном клапане, обеспечивая стойкую сверхчастую стимуляцию желудочков на небольших амплитудах. При этом не требует дополнительных манипуляций, доступов, специального инструментария и материальных затрат.

Конфликт интересов

А.И. Данилович заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов является научным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». И.В. Ганюков заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Ганюков 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 «Эндоваскулярные, гибридные, экстракорпоральные технологии профилактики и лечения патологии сердца и сосудов в кардиохирургии» № 0419-2023-0002.

Информация об авторах

Данилович Арина Игоревна, кандидат медицинских наук врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9894-8224

Author Information Form

Danilovich Arina I., PhD, Physician in X-ray endovascular diagnostics and treatment, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9894-8224

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

Ганюков Иван Владимирович, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7660-4730

Ганюков Владимир Иванович, доктор медицинских наук заведующий отделом хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9704-7678

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

Ganyukov Ivan V., physician in X-ray endovascular diagnostic and treatment methods, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7660-4730

Ganyukov Vladimir I., PhD, MD, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9704-7678

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Колесников А.Ю., Ганюков И.В. Транскатетерная имплантация аортального клапана: от идеи до внедрения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1):152-164. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-152-164

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

3. Reducing cardiac tamponade caused by temporary pacemaker perforation in transcatheter aortic valve replacement. Feldt K, Dalén M, Meduri CU, Kastengren M, Bager J, Hörnsten J, Omar A, Rück A, Saleh N, Linder R, Settergren M. Int J Cardiol. 2023 Apr 15;377:26-32. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.01.015

4. Faury B, Abdellaoui M, Vauto F, Staat P, Champagnac D, Wintzer-Wehind J, Vanzetto G, Bertrand B, Moncegh J. Rapid pacing using a left ventricular guidewire: reviving an old technique to simplify BAV and TAVI procedures. Catheter Cardiovasc Interv. 2016 Nov 15;88(6):988-993. doi: 10.1002/ccd.26666

5. Hilling-Smith R, Cockburn J, Dooley M et al. Rapid pacing using the 0.035-in, Retrograde left ventricular support wire in 208 cases of transcatheter aortic valve implantation and balloon aortic valvuloplasty. Catheter Cardiovasc Interv 2017;89:783-786.

6. First-in-human novel pacing-over-the-wire technique during TAVR with the SENTINEL cerebral protection device: the SENTIPACE pilot study. Ivan Wong, Alvin H Y Ko, Michael Chiang, Angus Shing Fung Chui, Alan Ka Chun Chan, Kam Tim Chan, Michael Kang-Yin Lee. AsiaIntervention. 2024 Sep 27;10(3):233-235. doi: 10.4244/AIJ-D-24-00002

7. Faurie B, Souteyrand G, Staat P, Godin M, Caussin C, Van Belle E, Mangin L, Meyer P, Dumonteil N, Abdellaoui M, Monségu J, Durand-Zaleski I, Lefèvre T, for the EASY TAVI investigators, Left Ventricular Rapid Pacing Via the Valve Delivery Guidewire in Transcatheter Aortic Valve Implantation, JACC: Cardiovascular Interventions (2019), doi: https://doi.org/10.1016/ j.jcin.2019.09.029

8. Tevfik Karagoz, MD, Ebru Aypar, MD, Ilkay Erdogan, MD, Murat Sahin, MD, Sema Ozer, MD, and Alpay C¸ eliker, MD. Congenital Aortic Stenosis: A Novel Technique for Ventricular Pacing During Valvuloplasty. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2008;72:527–530. DOI 10.1002/ccd.21695

9. Tamim Nazif CS, Brian Whisenant, John Forrest, Steven J. Yakubov, Paul Grossman, Arash Arshi, Daniel Menees, Juan Terre, James Orford, Martin B. Leon, Susheel K. Kodali and Stanley Chetcuti. Analysis of the initial United States experience with the Biotrace Tempo temporary pacing lead in transcatheter aortic valve replacement and other cardiac procedures. J Am Coll Cardiol 2018;71:1285.

REFERENCES

1. Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Kolesnikov A.Yu., Ganyukov I.V. Transcatheter aortic valve implantation: from idea to implementation. Complex issues of cardiovascular diseases. 2024;13(1):152-164. (In Russ.) DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-152-164

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

3. Reducing cardiac tamponade caused by temporary pacemaker perforation in transcatheter aortic valve replacement. Feldt K, Dalén M, Meduri CU, Kastengren M, Bager J, Hörnsten J, Omar A, Rück A, Saleh N, Linder R, Settergren M. Int J Cardiol. 2023 Apr 15;377:26-32. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.01.015

4. Faury B, Abdellaoui M, Vauto F, Staat P, Champagnac D, Wintzer-Wehind J, Vanzetto G, Bertrand B, Moncegh J. Rapid pacing using a left ventricular guidewire: reviving an old technique to simplify BAV and TAVI procedures. Catheter Cardiovasc Interv. 2016 Nov 15;88(6):988-993. doi: 10.1002/ccd.26666

5. Hilling-Smith R, Cockburn J, Dooley M et al. Rapid pacing using the 0.035-in, Retrograde left ventricular support wire in 208 cases of transcatheter aortic valve implantation and balloon aortic valvuloplasty. Catheter Cardiovasc Interv 2017;89:783-786.

6. First-in-human novel pacing-over-the-wire technique during TAVR with the SENTINEL cerebral protection device: the SENTIPACE pilot study. Ivan Wong, Alvin H Y Ko, Michael Chiang, Angus Shing Fung Chui, Alan Ka Chun Chan, Kam Tim Chan, Michael Kang-Yin Lee. AsiaIntervention. 2024 Sep 27;10(3):233-235. doi: 10.4244/AIJ-D-24-00002

7. Faurie B, Souteyrand G, Staat P, Godin M, Caussin C, Van Belle E, Mangin L, Meyer P, Dumonteil N, Abdellaoui M, Monségu J, Durand-Zaleski I, Lefèvre T, for the EASY TAVI investigators, Left Ventricular Rapid Pacing Via the Valve Delivery Guidewire in Transcatheter Aortic Valve Implantation, JACC: Cardiovascular Interventions (2019), doi: https://doi.org/10.1016/ j.jcin.2019.09.029

8. Tevfik Karagoz, MD, Ebru Aypar, MD, Ilkay Erdogan, MD, Murat Sahin, MD, Sema Ozer, MD, and Alpay C¸ eliker, MD. Congenital Aortic Stenosis: A Novel Technique for Ventricular Pacing During Valvuloplasty. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2008;72:527–530. DOI 10.1002/ccd.21695

9. Tamim Nazif CS, Brian Whisenant, John Forrest, Steven J. Yakubov, Paul Grossman, Arash Arshi, Daniel Menees, Juan Terre, James Orford, Martin B. Leon, Susheel K. Kodali and Stanley Chetcuti. Analysis of the initial United States experience with the Biotrace Tempo temporary pacing lead in transcatheter aortic valve replacement and other cardiac procedures. J Am Coll Cardiol 2018;71:1285.

Для цитирования: *Данилович А.И., Тарасов Р.С., Ганюков И.В., Ганюков В.И. Методология пейсинга при транскатетерной замене аортального клапана с использованием сверхжесткого проводника в левом желудочке и коронарного проводника в бедренной артерии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 126-130. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-1-126-130*

To cite: *Danilovich A.I., Tarasov R.S., Ganyukov I.V., Ganyukov V.I. Methodology of pacing in transcatheter aortic valve replacement using an ultra-rigid guidewire in the left ventricle and a coronary guidewire in the femoral artery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(1): 126-130. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-1-126-130*

УДК 616.13-089
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-156-164
ONLINE

ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРОТИВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕСТАБИЛЬНЫХ БЛЯШЕК КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

А.А. Арнт, А.Ю. Колесников, 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

• Выполнено проспективное рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность двух подходов лечения нестабильной бляшки у пациентов с ИБС

• Наиболее эффективным методом в выявлении нестабильных бляшек является оптическая когерентная томография, которая продемонстрировала, что критерии высокого риска встречаются у 66% пациентов, что подчеркивает важность точной диагностики и индивидуального подхода к лечению.

Актуальность	Наиболее частой причиной острого коронарного синдрома является разрыв и тромбоз нестабильной бляшки. Бляшка с критериями уязвимости увеличивает риск больших кардиальных событий, несмотря на отсутствие ишемии. Благодаря высокому разрешению оптической когерентной томографии есть возможность оценить не только объем и характер бляшки, но и тонкую капсулу, что является преимуществом перед другими методами исследования. Стабилизация бляшек при помощи ЧКВ остается одним из широко обсуждаемых методов лечения и может быть целесообразна.
Цель	Сравнить годовые результаты лечения пациентов с нестабильными коронарными бляшками, которым выполнено профилактическое ЧКВ с ОМТ или ОМТ.
Материалы и методы	Всем пациентам со стабильной формой ИБС и однососудистым пограничным стенозом от 50% до 89% по диаметру выполнялась ОКТ с целью выявления критериев нестабильной бляшки. При наличии двух и более признаков уязвимости пациенты были рандомизированы на две группы. В одной группе пациентам выполнялось профилактическое ЧКВ с ОМТ, а во второй группе назначалась только ОМТ. Через 12 месяцев сравнили 2 группы в отношении конечных точек: возврат стенокардии, инфаркт миокарда (ИМ), смерть от всех причин и реваскуляризация целевого поражения. Также оценивалась комбинированная конечная точка, включающаяся все перечисленные исходы.
Результаты	В исследование включено 96 пациентов с ИБС и ангиографически пограничным поражением коронарной артерии. Пациенты с критериями уязвимой бляшки по ОКТ (n = 64) рандомизировались на группы ЧКВ с ОМТ и ОМТ с последующим наблюдением в течение 12 месяцев. За годовой период наблюдения не выявлено ни одного случая повторной реваскуляризации целевого поражения и ИМ. В одном случае зарегистрирована смерть (ИМ на фоне COVID-19 за счёт тромботической окклюзии нецелевого сосуда) в группе ЧКВ, в группе ОМТ летальных исходов не зарегистрировано (3,1% и 0%, p = 0,574 соответственно). Однако, группа ЧКВ с ОМТ имела значимое преимущество в отношении резидуальной стенокардии в сравнении с ОМТ на годовом этапе наблюдения (12,5% и 43,8%, p = 0,027 соответственно).
Заключение	Профилактическое ЧКВ с ОМТ продемонстрировало преимущество в отношении резидуальной стенокардии по сравнению с ОМТ при лечении пациентов с хронической ИБС и наличием нестабильной бляшки.

Ключевые слова Фракционный резерв кровотока • Оптическая когерентная томография • Чрескожное коронарное вмешательство • Оптимальная медикаментозная терапия • Нестабильная бляшка

Поступила в редакцию: *10.12.2025;* ***поступила после доработки:*** *21.01.2026;* ***принята к печати:*** *16.02.2026*

Для корреспонденции: *Анастасия Андреевна Арнт, arnt.anastasiya@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Anastasiya A. Arnt, arnt.anastasiya@gmail.com, address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION VERSUS DRUG THERAPY IN THE TREATMENT OF UNSTABLE CORONARY ARTERY PLAQUES

A.A. Arnt, A.Yu. Kolesnikov, N.A. Kochergin

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

Highlights

• A prospective randomized trial comparing the effectiveness of two approaches for the treatment of unstable plaque in patients with coronary artery disease was performed

• The most effective method in detecting unstable plaques is optical coherence tomography, which has demonstrated that 66% of patients have high-risk criteria, which underscores the importance of accurate diagnosis and an individual approach to treatment.

Background	The most common cause of acute coronary syndrome is the rupture and thrombosis of an unstable plaque. A plaque with vulnerable plaque characteristics increases the risk of major cardiac events, despite the absence of ischemia. The high resolution of optical coherence tomography allows for the assessment of not only the plaque volume and character but also the thin plaque capsule, an advantage over other imaging methods. Plaque stabilization using PCI remains a widely discussed treatment option and may be beneficial.
Aim	To compare the annual treatment outcomes of patients with mild coronary plaques treated with prophylactic PCI with OMT or OMT.
Methods	All patients with stable coronary artery disease and single-vessel borderline stenosis ranging from 50% to 89% in diameter underwent OCT to identify unstable plaque criteria. If two or more unstable plaque criteria were present, patients were randomized into two groups. One group underwent prophylactic PCI with OMT, while the other group received OMT alone. After 12 months, the two groups were compared for the following endpoints: angina recurrence, myocardial infarction, all-cause death, and target lesion revascularization. A composite endpoint, including all of the above outcomes, was also assessed.
Results	The study included 96 patients with coronary artery disease and angiographically borderline coronary artery disease. Patients with vulnerable plaque criteria according to OCT (n = 64) were randomized to the PCI with OMT or OMT groups with a subsequent follow-up of 12 months. During the 1-year follow-up period, no cases of repeat target lesion revascularization or myocardial infarction were detected. There was one cardiovascular death in the PCI group, while there were no deaths in the OMT group (3.1% and 0%, p = 0.574, respectively). However, the PCI group had a significant advantage in terms of residual angina compared to OMT at the 1-year follow-up stage (12.5% and 43.8%, p = 0.027, respectively).
Conclusion	Prophylactic PCI with OMT has demonstrated benefit in terms of residual angina compared with OMT in the treatment of patients with chronic CAD and the presence of unstable plaque.
Keywords	Fractional flow reserve • Optical coherence tomography • Percutaneous coronary interventions • Optimal medical therapy • Unstable plaque

Received: *10.12.2025;* ***received in revised form:*** *21.01.2026;* ***accepted:*** *16.02.2026*

Список сокращений

ВСУЗИ	– внутрисосудистое ультразвуковое исследование	ОМТ	– оптимальная медикаментозная терапия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ТКФА	– тонкокапсульная фиброатерома
ИМ	– инфаркт миокарда	ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ОКТ	– оптическая когерентная томография		

Введение

Главной причиной развития острого коронарного синдрома является разрыв с последующим тромбозом атеросклеротической бляшки. Бляшка с большим липидным ядром, отграниченная от просвета артерии тонкой фиброзной покрышкой, называется нестабильной из-за ее высокого риска разрыва [1, 2]. Наличие нестабильной (уязвимой) бляшки по результатам исследований повышает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий даже при отсутствии ее гемодинамического влияния на коронарное русло. Внедрение в клиническую практику внутрисосудистых методов визуализации, позволило выявлять бляшки высокого риска неблагоприятных коронарных событий [3–5].

При выборе метода для поиска нестабильной бляшки возможно применить внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), которое позволяет выявить такие показатели, как объем бляшки и минимальная площадь просвета. Однако, определение тонкокапсульной фиброатеромы (ТКФА) является ограничением для ВСУЗИ, также как и кальциноз, формирующий акустическую тень, не позволяя визуализировать участок сосуда за кальцием. В то время как оптическая когерентная томография (ОКТ) обеспечивает более высокое разрешение и может определить толщину фиброзной капсулы – главный критерий уязвимости, а также морфологию бляшки и ее объем [6–10].

В исследовании COMBINE OCT – FFR в течение 18 месяцев наблюдались пациенты со стабильными и уязвимыми бляшками, выявленными с помощью ОКТ. По результатам наблюдения пациенты с ТКФА и сопутствующим сахарным диабетом ассоциировались с более высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в сравнении с пациентами без ТКФА, несмотря на отсутствие ишемии по данным фракционного резерва кровотока (ФРК) (отношение риска 5,12; 95% доверительный интервал 2,12–12,34; $p < 0,001$) [11].

Зачастую нестабильные бляшки являются гемодинамически незначимыми, и ученые спорят о необходимости стабилизации таких бляшек посредством профилактического ЧКВ или оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) [13, 14]. В исследовании IBIS-4 пациентам с нестабильной бляшкой, выявленной при помощи ОКТ, проводилась высокоинтенсивная терапия статинами в течение года. Ученые отметили, что через год на ОКТ у 69,2% пациентов наблюдается регрессия ТКФА и увеличение толщины фиброзной капсулы [12].

В исследовании PROSPECT II гемодинамически незначимые бляшки коронарных артерий, имеющие признаки высокого риска по ВСУЗИ и ближней инфракрасной спектроскопии, приводили к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям. На 4-летнем периоде наблюдения неблагоприятные сердечные события возникали у пациентов с высоким содержанием липидов (> 324,7), большим объемом бляшки (> 70%) и минимальной площадью просвета менее 4 мм² (13,2%, 95% ДИ 11,0–15,6) [13].

Поэтому целью нашего исследования было сравнить две группы пациентов со стабильной стенокардией и пограничными стенозами, которым на основании наличия критериев нестабильной бляшки по ОКТ выполнялось профилактическое ЧКВ с ОМТ или ОМТ.

Материалы и методы

Исследуемая выборка

В проспективное одноцентровое исследование включались пациенты с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), наличием клиники стенокардии и пограничного изолированного стеноза коронарной артерии (от 50 до 89%, по количественной оценке) (табл. 1). Критериями исключения были: острый коронарный синдром; анатомия артерии не позволяющая выполнить ОКТ и хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73м².

Всем пациентам с пограничным стенозом коронарной артерии выполнялось ОКТ для оценки морфологии поражения и выявления критериев бляшки высокого риска неблагоприятных коронарных событий. На основании исследования PROSPECT II по изучению нестабильных бляшек одним из критериев, ассоциированным с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, был объем бляшки более 70% [13]. Для оценки объема бляшки в зоне стеноза на ОКТ использовался дистальный референс медиального слоя в относительно здоровом участке сосуда или ближайший проксимальный референс. При выборе минимальной площади просвета эмпирически принято решение взять менее 3 мм². Третьим критерием была толщина фиброзной капсулы менее 65 мкн, как основной критерий уязвимой бляшки, который был представлен в исследовании по гистологическому изучению нестабильных бляшек [19]. Пациентам имеющие два и более критерия бляшки высокого риска по ОКТ были рандомизированы на две группы: одним выполнено ЧКВ с ОМТ, другим было отказано в имплантации стента и назначалась только ОМТ. Период наблюдения составил один год. Функциональный класс стенокардии оценивался согласно опроснику Seattle Angina Questionnaire (SAQ), пациенты заполняли анкеты самостоятельно при поступлении, а через год после выписки из стационара осуществлялся сбор информации по телефону.

Пациенты, у которых было менее двух критериев значимости по ОКТ, попадали в группу наблю-

дения. Им назначалась оптимальная медикаментозная и антиангинальная терапия, и они также отслеживались в течение года, как и пациенты из групп сравнения.

Исследование одобрено на заседании этического комитета (№ 6 от 30 июня 2022 г.) и пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Конечные точки исследования

В качестве первичной конечной точки оценивалась резидуальная стенокардия на 12-месячном этапе наблюдения. Вторичными конечными точками исследования были: повторная реваскуляризация целевого поражения, инфаркт миокарда (ИМ), кардиальная смерть.

Медикаментозная терапия

Медикаментозное лечение соответствовало национальным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с хронической ИБС. Пациентам в группе профилактического ЧКВ с ОМТ назначалась двойная антиагрегантная терапия: аспирин (100 мг/сут) пожизненно, клопидогрел (600 мг если ранее не принимал и 75 мг/сут в течение 6 месяцев). Пациентам из группы ОМТ назначалась высокоинтенсивная терапия статинами: розувастатин в начальной дозе 20 мг в течение первых двух недель и последующим титрованием до 40 мг. Кроме того, назначились антиангинальные препараты в виде бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, нитраты длительного действия и др. в индивидуальном порядке на усмотрение лечащего кардиолога.

Статистический анализ

Параметрические характеристики представлены в виде относительных величин, средних значений и стандартного отклонения (M ± SD) при нормальном распределении или медианы с интерквартильным размахом (Me (Q25; Q75)) при распределении отличном от нормального. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для определения статистической значимости использовался критерий Манна–Уитни. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc.).

Результаты

В исследование включено 96 пациентов с хронической ИБС и наличием пограничного стеноза от 50 до 89% по диаметру. У 64 пациентов выявлены 2 и более критерия нестабильной бляшки и далее выполнена рандомизация 1:1 методом слепых конвертов на группы профилактического ЧКВ или ОМТ (рис. 1).

Исходные клинические характеристики исследуемой выборки представлены в табл. 1. Средний возраст пациентов составил 66 лет. В половой структуре преобладали лица мужского пола (59,4%). Из факторов кардиоваскулярного риска наблюдались: артериальная гипертензия (85,4%), сахарный диабет 2 типа (16,7%), мультифокальный атеросклероз (30,5%). Клиника стенокардии преимущественно была 2 функционального класса (54,2%). Число р рассчитывалось для групп ЧКВ с ОМТ и ОМТ, по результату которого между исследуемыми группами не наблюдалось значимой разницы по всем характеристикам. (табл. 1).

Частота локализации целевого поражения была преимущественно в передней нисходящей артерии (63,5%). Средняя степень пограничного стеноза по ангиографии составила 73%. Медиана Syntax score составил 6 баллов. По данным ОКТ объем бляшки более 70% встречался в 67,7% случаев, площадь просвета менее 3 мм² выявлен в 69,4% случаев, ТКФА – всего в 13,5% случаев (табл. 2).

Годовые результаты

Возврат клиники стенокардии возник у 14 (43,8%) пациентов в группе ОМТ и у 4 (12,5%) больных в группе ЧКВ (p = 0,027). В группе ЧКВ зафиксирован 1 (3,1%) случай кардиальной смерти (ИМ на фоне COVID-19 за счёт тромботической окклюзии нецелевого сосуда), в группе ОМТ летальных исходов не зарегистрировано. За годовой период наблюдения в обеих группах не выявлено ни одного случая ИМ и повторной реваскуляризации целевого поражения. Информация по конечным точкам собиралась дистанционно, посредством

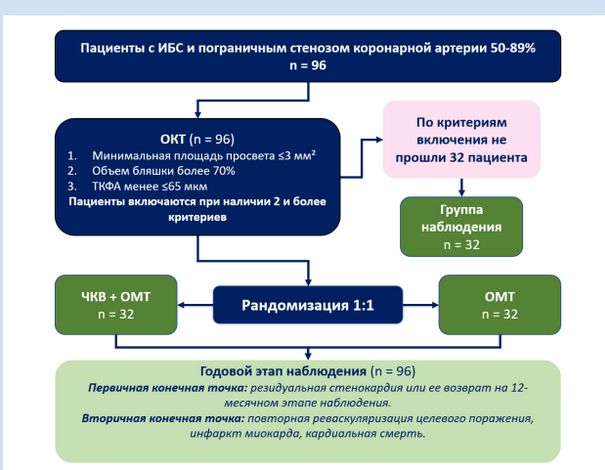


Рисунок 1. Блок-схема дизайна исследования
Примечание: *ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОКТ – оптическая когерентная томография; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия; ТКФА – тонкокапсульная фиброатерома; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*

Figure 1. Flow chart of the research design
Note: *CAD – coronary artery disease; OCT – optical coherence tomography; OMT – optimal medical therapy; PCI – percutaneous coronary intervention; TCFA – thin capped fibroatheroma.*

опросника SAQ. Конечные точки исследования представлены в табл. 3.

Обсуждение

Выполнено проспективное рандомизированное исследование, посвященное поиску оптимального подхода лечения нестабильных бляшек у пациентов с хронической ИБС. Данное исследование демонстрирует, что критерии бляшки высокого риска встречаются в 66% случаев и могут быть предикторами неблагоприятных коронарных событий. Сам факт наличия нестабильной бляшки, которая не ограничивает кровоток, настораживает и ставит в сложное положение врача для принятия решения о тактике ведения подобной когорты пациентов.

Таблица 1. Клинические характеристики исследуемой выборки
Table 1. Clinical characteristics of the study sample

Клинические характеристики / Clinical characteristics	Общая выборка / General sample, n = 96	Группа ЧКВ с ОМТ / PCI with OMT Group, n = 32	Группа ОМТ / OMT Group, n = 32	Группа наблюдения / Monitoring Group, n = 32	p
Возраст, лет / Age, years, Me (Q25; Q75)	66 (60,8;71,3)	64,5 (58,8;68,5)	67,5 (61;72)	66,5 (62;71,3)	0,244
Пол, муж / Gender, man, n (%)	57 (59,4)	18 (56,3)	24 (75,0)	15 (46,9)	0,197
Стенокардия ФК / Angina pectoris FC, n (%) 1 2 3	 33 (34,3) 52 (54,2) 11 (11,5)	 8 (25,0) 20 (62,5) 4 (12,5)	 14 (43,8) 16 (50,0) 2 (6,2)	 11 (34,4) 16 (50,0) 5 (15,6)	 0,379 0,451 0,200
ПИКС / PICS, n (%)	25 (26,0)	6 (18,8)	10 (31,3)	9 (28,1)	0,583
Сахарный диабет 2 типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	16 (16,7)	2 (6,3)	6 (18,8)	8 (25,0)	0,238
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	82 (85,4)	24 (75,0)	26 (81,3)	32 (100)	0,589
Мультифокальный атеросклероз / Multifocal atherosclerosis, n (%)	29 (30,5)	6 (18,8)	12 (38,7)	11 (34,4)	0,393
Фракция выброса / Emission fraction, Me (Q25; Q75)	62 (59;65)	62,5 (60,5;65,3)	60 (56;62)	63 (60;65)	0,872
Индекс массы тела / Body mass Index, Me (Q25; Q75)	29,1 (24,8;33,7)	29,3 (23,7;33,8)	28,0 (24,9;33,4)	28,9 (25,9;33,7)	0,670

Примечания: *ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФК – функциональный класс; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*
Note: *FC – functional class; OMT – optimal medical therapy; PCI – percutaneous coronary intervention; PICS – postinfarction cardiosclerosis.*

Таблица 2. Морфологические характеристики выборки по ОКТ
Table 2. Morphological characteristics of the OCT sample

Клинические характеристики / Clinical characteristics	Общая выборка / General sample, n = 96	Группа ЧКВ с ОМТ / PCI with OMT Group, n = 32	Группа ОМТ / OMT Group, n = 32	Группа наблюдения / Monitoring Group, n = 32	p
ПНА / ADA, n (%)	61 (63,5)	22 (68,7)	22 (68,7)	17 (53,1)	0,272
ОА / CA, n (%)	12 (12,5)	6 (18,7)	2 (6,2)	4 (12,5)	0,876
ПКА / RCA, n (%)	23 (23,9)	4 (12,5)	8 (25)	11 (34,3)	0,176
Syntax score, Me (Q25; Q75)	6 (5;9)	6 (6;9)	7,5 (5;9)	6 (3;8)	1,000
Степень пограничного стеноза по QCA / Degree of borderline stenosis according to QCA, Me (Q25; Q75)	73 (66;81)	76 (71;86)	74 (70;78)	64 (57;72)	0,244
ТКФА / TCFA, n (%)	13 (13,5)	6 (18,8)	4 (12,5)	3 (9,4)	0,791
Объем бляшки ≥ 70% / Plaque volume ≥ 70%, n (%)	65 (67,7)	30 (93,7)	30 (93,7)	5 (15,6)	1,000
Площадь просвета ≤ 3 мм² / Clearance area < 3 mm², n (%)	57 (59,4)	28 (87,5)	26 (81,2)	3 (9,4)	0,523

Примечание: *ОА – огибающая артерия; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ТКФА – тонкокапсульная фиброатерома; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*
Note: *ADA – anterior descending artery; CA – circumflex artery; OMT – optimal medical therapy; PCI – percutaneous coronary intervention; RCA – right coronary artery; TCFA – thin capsule fibroateroma.*

Таблица 3. Конечные точки исследования на годовом этапе наблюдения
Table 3. Endpoints of the study at the annual follow-up stage

Клинические характеристики / Clinical characteristics	Общая выборка / General sample, n = 96	Группа ЧКВ с ОМТ / PCI with OMT Group, n = 32	Группа ОМТ / OMT Group, n = 32	Группа наблюдения / Monitoring Group, n = 32	p
Возврат стенокардии / Return of angina pectoris, n (%)	20 (20,8)	4 (12,5)	14 (43,8)	2 (6,2)	0,027
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction, n (%)	0	0	0	0	n/a
Смерть от кардиальных причин / Death from cardiac causes, n (%)	1 (1,0)	1 (3,1)	0	0	0,574
Реваскуляризация целевого сегмента / Revascularization of the target segment	0	0	0	0	n/a
Итого / Total	21 (21,8)	5 (15,6)	14 (43,7)	2 (6,2)	0,087

Примечание: *ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*
Note: *OMT – optimal medical therapy; PCI – percutaneous coronary intervention.*

Полную информацию о характере и морфологии бляшки можно узнать только посредством внутрисосудистой визуализации. Выбор в пользу ОКТ был обусловлен возможностью выявления ТКФА, что является одним из критериев бляшки высокого риска, который невозможно определить по внутрисосудистому ультразвуку [14–15].

В исследовании PROSPECT-ABSORB сравнили две группы пациентов с ангиографически незначимыми стенозами коронарных артерий и при выявлении признаков нестабильной бляшки рандомизировали пациентов на проведение ЧКВ биорезорбируемым каркасом или ОМТ. Через 2 года частота конечной точки в виде больших неблагоприятных сердечных событий наблюдалась в 4,3% случаев в группе ЧКВ биорезорбируемым каркасом и в 10,7% в группе ОМТ (коэффициент шансов: 0,38; 95% доверительный интервал: от 0,11 до 1,28; p = 0,12). ЧКВ ангиографически незначимых поражений с большим объемом бляшки было безопасно и существенно увеличивало минимальную площадь просвета, что было связано с благоприятными долгосрочными клиническими результатами и подтверждает необходимость проведения адекватно мощного рандомизированного исследования [16].

В исследовании PREVENT пациентам с наличием критериев нестабильной бляшки, которая не ограничивает кровоток, распределили случайным образом на 2 группы на ЧКВ с ОМТ и только ОМТ. Полученный результат от стабилизации бляшки при помощи ЧКВ продемонстрировал положительный эффект как на двухлетнем этапе, так и максимальном периоде наблюдения [17]. Полученные результаты подтверждают необходимость расширения показаний для ЧКВ с целью включения критериев уязвимости на основании ОКТ или ВСУЗИ при отсутствии гемодинамической значимости.

В настоящее время клинические рекомендации склоняются к выполнению ЧКВ только при ограничивающих кровоток бляшек или которые стали причиной ИМ [18]. В нашем исследовании не выявлено выраженных различий на годовом этапе между группами ЧКВ и ОМТ по жестким конечным точкам (ИМ, кардиальная смерть, повторная реваскуляризация целевого поражения). Нежелательных событий в период госпитализации не наблюдалось. Вероятно, комплексный подход к морфологии бляшки, ее стабилизации под контролем ОКТ, небольшой срок наблюдения и количество выборки могло послужить причиной полученных результатов. Однако, на основании уже имеющихся исследований, несмотря на отсутствие значимого ограничения кровотока атеросклеротической бляшкой, необходимо уделять особое внимание оценке ее морфологии при решении вопроса о реваскуляризации у пациентов с хронической ИБС.

Ограничения исследования

Исследование является одноцентровым, пилотным с малой выборкой. Мощности исследования недостаточно для оценки клинических конечных точек, поэтому было решено в качестве первичной конечной точки использовать суррогатный показатель резидуальной стенокардии. Информация по конечным точкам собиралась дистанционно. Не проводилась оценка целевых цифр лабораторных показателей на отдаленном этапе наблюдения. Это обуславливает необходимость проведения крупных многоцентровых исследований для подтверждения сформированных гипотез.

Заключение

Таким образом профилактическое ЧКВ с ОМТ продемонстрировало преимущества по сравнению с ОМТ при лечении пациентов с хронической ИБС и нестабильных бляшек в отношении резидуальной стенокардии.

Конфликт интересов

А.А. Арнт заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Колесников 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.

Информация об авторах

Арнт Анастасия Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2438-0506

Колесников Алексей Юрьевич, младший научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6247-1287

Кочергин Никита Александрович, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1534-264X

Author Information Form

Arnt Anastasia A., Junior Researcher at the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Imaging, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2438-0506

Kolesnikov Alexey Yu., Junior Researcher at the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Imaging, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6247-1287

Kochergin Nikita A., PhD, Head of the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Imaging, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1534-264X

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Haibo Jia, Jiannan Dai, Luping He, Yishuo Xu et al., EROSION III: A Multicenter RCT of OCT-Guided Reperfusion in STEMI With Early Infarct Artery Patency. JACC Cardiovascular Interventions 2022 25;15(8):846-856. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.01.298.

2. Н.А. Кочергин, В.И. Ганюков. Рандомизированное исследование превентивной реваскуляризации нестабильных бляшек коронарных артерий у больных хронической ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, 2019; 8 (4S): 104-110. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4S-104-110.

3. Thomas W Johnson, Lorenz Räber, Carlo di Mario, Christos Bourantas et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. European Heart Journal 2019 14; 40 (31): 2566-2584. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz332.

4. Арнт А.А., Колесников А.Ю., Кочергин Н.А., Использование искусственной нейронной сети при внутрисосудистых методах исследования. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2024; 17 (1): 77-81. https://doi.org/10.17116/kardio20241701177.

5. Guglielmo Gallone, Matteo Bellettini, Marco Gatti, Davide Tore et al., Coronary Plaque Characteristics Associated With Major Adverse Cardiovascular Events in Atherosclerotic Patients and Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis.

JACC Cardiovascular Interventions 2023;16(12):1584-1604. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.08.006.

6. Ziad A Ali, Keyvan Karimi Galougahi, Susan V Thomas, Arsalan Abu-Much et al., Optical Coherence Tomography-Guided Percutaneous Coronary Intervention: Practical Application. Interventional Cardiology Clinics 2023 12(2): 215-224. https://doi.org/10.1016/j.iccl.2022.12.003.

7. Do-Yoon Kang, Jung-Min Ahn, Sung-Cheol Yun, Seung-Ho Hur et al., Optical Coherence Tomography-Guided or Intravascular Ultrasound-Guided Percutaneous Coronary Intervention: The OCTIVUS Randomized Clinical Trial. Circulation 2023 17;148(16):1195-1206. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066429.

8. Daniel A Jones, Krishnaraj S Rathod, Sudheer Koganti, Stephen Hamshere et al. Angiography Alone Versus Angiography Plus Optical Coherence Tomography to Guide Percutaneous Coronary Intervention: Outcomes From the Pan-London PCI Cohort. JACC Cardiovasc Interv., 2018; 11(14): 1313-1321, https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.01.274.

9. Joo Myung Lee, Ki Hong Choi, Young Bin Song, Jong-Young Lee et al., Intravascular Imaging–Guided or Angiography-Guided Complex PCI. New England Journal of Medicine 2023;388:1668-1679. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216607.

10. Francesco Prati, Enrico Romagnoli, Laura Gatto, Alessio La Manna, Francesco Burzotta et al., Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study. European Heart Journal 2020; 41(3): 383-391, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz520.

11. Elvin Kedhi, Balazs Berta, Tomasz Roleder, Renicus S Hermanides et al., Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT–FFR trial. European Heart Journal 2021 42(45)1: 4671–4679. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab433.

12. Lorenz Räber, Konstantinos C Koskinas, Kyohei Yamaji, Masanori Taniwaki et al., Changes in Coronary Plaque Composition in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With High-Intensity Statin Therapy (IBIS-4): A Serial Optical Coherence Tomography Study. JACC: Cardiovascular Imaging 2019;12(8)1: 1518-1528. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.08.024

13. Prof David Erlinge, Prof Akiko Maehara, Prof Ori Ben-Yehuda, Prof Hans Erik Bøtker et al., Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. Lancet 2021; 397: 985–995. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00249-X.

14. Kazumasa Kurogi, Masanobu Ishii, Nobuyasu Yamamoto, Kenshi Yamanaga et al. Optical coherence tomography-guided percutaneous coronary intervention: a review of current clinical applications. Cardiovasc Interv Ther., 2021; 36(2): 169-177, https://doi.org/10.1007/s12928-020-00745-4.

15. Eisuke Usui, Taishi Yonetsu, Yoshihisa Kanaji, Masahiro Hoshino, Masao Yamaguchi et al., Efficacy of Optical Coherence Tomography-derived Morphometric Assessment in Predicting the Physiological Significance of Coronary Stenosis: Head-to-Head Comparison with Intravascular Ultrasound. EuroIntervention 2018 13 (18): 2210-2218. https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00613.

16. Gregg W Stone, Akiko Maehara, Ziad A Ali, Claes Held, Mitsuaki Matsumura et al., Percutaneous Coronary Intervention for Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaque. Journal of the American College of Cardiology 2020 17; 76 (20): 2289-2301. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.547.

17. Seung-Jung Park, Jung-Min Ahn, Do-Yoon Kang, Sung-Cheol Yun et al., Preventive percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone for the treatment of vulnerable atherosclerotic coronary plaques (PREVENT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. The Lancet 2024 4;403(10438):1753-1765. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00413-6

18. Акчурин Р. С., Алекян Б. Г., Алехин М. Н., Аронов Д. М. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал 2024; 29 (9): 6110. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6110.

19. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A., et al., Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 2000 20: 1262–1275. https://doi.org/10.1161/01.atv.20.5.1262.

REFERENCES

1. Haibo Jia, Jiannan Dai, Luping He, Yishuo Xu et al., EROSION III: A Multicenter RCT of OCT-Guided Reperfusion in STEMI With Early Infarct Artery Patency. JACC Cardiovascular Interventions 2022 25;15(8):846-856. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.01.298.

2. Kochergin N.A., Ganyukov V.I. Randomized trial of preventive revascularization of unstable coronary artery plaques in patients with chronic ischemic heart disease. Complex problems of cardiovascular diseases. 2019; 8 (4S): 104-110. (In Russ.). https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4S-104-110.

3. Thomas W Johnson, Lorenz Räber, Carlo di Mario, Christos Bourantas et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. European Heart Journal 2019 14; 40 (31): 2566-2584. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz332.

4. Arnt A. A., Kolesnikov A. Yu., Kochergin N.A. Artificial neural network in intravascular imaging. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2024; 17 (1): 77-81. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/kardio20241701177.

5. Guglielmo Gallone, Matteo Bellettini, Marco Gatti, Davide Tore et al., Coronary Plaque Characteristics Associated With Major Adverse Cardiovascular Events in Atherosclerotic Patients and Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Cardiovascular Interventions 2023;16(12):1584-1604. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.08.006.

6. Ziad A Ali, Keyvan Karimi Galougahi, Susan V Thomas, Arsalan Abu-Much et al., Optical Coherence Tomography-Guided Percutaneous Coronary Intervention: Practical Application. Interventional Cardiology Clinics 2023 12(2): 215-224. https://doi.org/10.1016/j.iccl.2022.12.003.

7. Do-Yoon Kang, Jung-Min Ahn, Sung-Cheol Yun, Seung-Ho Hur et al., Optical Coherence Tomography-Guided or Intravascular Ultrasound-Guided Percutaneous Coronary Intervention: The OCTIVUS Randomized Clinical Trial. Circulation 2023 17;148(16):1195-1206. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066429.

8. Daniel A Jones, Krishnaraj S Rathod, Sudheer Koganti, Stephen Hamshere et al. Angiography Alone Versus Angiography Plus Optical Coherence Tomography to Guide Percutaneous Coronary Intervention: Outcomes From the Pan-London PCI Cohort. JACC Cardiovasc Interv., 2018; 11(14): 1313-1321, https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.01.274.

9. Joo Myung Lee, Ki Hong Choi, Young Bin Song, Jong-Young Lee et al., Intravascular Imaging–Guided or

Angiography-Guided Complex PCI. New England Journal of Medicine 2023;388:1668-1679. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216607.

10. Francesco Prati, Enrico Romagnoli, Laura Gatto, Alessio La Manna, Francesco Burzotta et al., Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study. European Heart Journal 2020; 41(3): 383-391, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz520.

11. Elvin Kedhi, Balazs Berta, Tomasz Roleder, Renicus S Hermanides et al., Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT–FFR trial. European Heart Journal 2021 42(45)1: 4671–4679. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab433.

12. Lorenz Räber, Konstantinos C Koskinas, Kyohei Yamaji, Masanori Taniwaki et al., Changes in Coronary Plaque Composition in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With High-Intensity Statin Therapy (IBIS-4): A Serial Optical Coherence Tomography Study. JACC: Cardiovascular Imaging 2019;12(8)1: 1518-1528. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.08.024

13. Prof David Erlinge, Prof Akiko Maehara, Prof Ori Ben-Yehuda, Prof Hans Erik Bøtker et al., Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. Lancet 2021; 397: 985–995. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00249-X.

14. Kazumasa Kurogi, Masanobu Ishii, Nobuyasu Yamamoto, Kenshi Yamanaga et al. Optical coherence tomography-guided percutaneous coronary intervention: a review of current clinical applications. Cardiovasc Interv Ther., 2021; 36(2): 169-177, https://doi.org/10.1007/s12928-020-00745-4.

15. Eisuke Usui, Taishi Yonetsu, Yoshihisa Kanaji, Masahiro Hoshino, Masao Yamaguchi et al., Efficacy of Optical Coherence Tomography-derived Morphometric Assessment in Predicting the Physiological Significance of Coronary Stenosis: Head-to-Head Comparison with Intravascular Ultrasound. EuroIntervention 2018 13 (18): 2210-2218. https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00613.

16. Gregg W Stone, Akiko Maehara, Ziad A Ali, Claes Held, Mitsuaki Matsumura et al., Percutaneous Coronary Intervention for Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaque. Journal of the American College of Cardiology 2020 17; 76 (20): 2289-2301. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.547.

17. Seung-Jung Park, Jung-Min Ahn, Do-Yoon Kang, Sung-Cheol Yun et al., Preventive percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone for the treatment of vulnerable atherosclerotic coronary plaques (PREVENT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. The Lancet 2024 4;403(10438):1753-1765. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00413-6

18. Akchurin R. S., Alekyan B. G., Alekhin M. N., Aronov D. M., Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Society of Cardiology 2024; 29 (9): 6110 (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6110.

19. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A., et al., Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 2000 20: 1262–1275. https://doi.org/10.1161/01.atv.20.5.1262.

Для цитирования: *Арнт А.А., Колесников А.Ю., Кочергин Н.А. Чрескожное коронарное вмешательство против медикаментозной терапии в лечении нестабильных бляшек коронарных артерий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 156-164. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-156-164*

To cite: *Arnt A.A., Kolesnikov A.Yu., Kochergin N.A. Percutaneous coronary intervention versus drug therapy in the treatment of unstable coronary artery plaques. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 156-164. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-156-164*

УДК 616.12
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-165-179

ONLINE

ORIGINAL STUDIES

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСКАТЕТЕРНОГО КЛИПИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПО ТИПУ «КРАЙ-В-КРАЙ» У ПАЦИЕНТОВ С «УЗКИМ» ФИБРОЗНЫМ КОЛЬЦОМ

Е.З. Голухова, Г.М. Дадабаев, Б.А. Сагымбаев, И.В. Сливнева, М.Ю. Мироненко, К.А. Тер-Акопян, А.М. Антонова, К.В. Петросян

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рублевское ш., 135, Москва, Российская Федерация, 121552

Основные положения

• Транскатетерное клипирование митрального клапана по типу «край-в-край» у пациентов с «узким» фиброзным кольцом и пограничной площадью митрального отверстия продемонстрировало высокую техническую успешность и низкую частоту осложнений. В большинстве случаев достигнута значимая редукция митральной регургитации до ≤ 2 степени при сохранении низких трансмитральных градиентов, тем самым минимизируя риск ятрогенного митрального стеноза. Отдаленные результаты через 12 месяцев подтвердили устойчивость гемодинамического и клинического эффекта вмешательства у большинства пациентов. Полученные данные свидетельствуют о возможности безопасного выполнения транскатетерного клипирования митрального клапана у тщательно отобранных больных с анатомически «малым» митральным клапаном в условиях специализированных экспертных центров.

Цель	Оценить эффективность и безопасность транскатетерного клипирования митрального клапана по типу «край-в-край» (M-TEER) у пациентов с «узким» фиброзным кольцом и исходно ограниченной площадью митрального отверстия.
Материалы и методы	В исследование включено 46 пациентов с митральной недостаточностью (МН) 3–4 степени, которым на базе НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева выполнена M-TEER. Средний возраст составил 68,9 ± 8 лет. Большинство больных имели функциональную МН (предсердную (атриальную) или желудочковую (вентрикулярную)) и «узкое» фиброзное кольцо – от 32 до 36 см² (медиана составила 35 см²) при средней площади отверстия митрального клапана 4,1 см². Проводилась клинико-эхокардиографическая оценка до вмешательства, в раннем послеоперационном периоде и через 1 год (у 16 (34,7%) пациентов): оценка степени митральной регургитации (МР), трансмитрального градиента, параметров ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), оценка частоты осложнений.
Результаты	Технический успех M-TEER достигнут у 44 из 46 больных (95,6%). Нефатальные внутригоспитальные осложнения отмечены у 3 (6,5%) пациентов, процедурной летальности не было. В раннем послеоперационном периоде у 95,5% больных степень МР снизилась до ≤ 2, 3 степень сохранялась лишь у 4,5% пациентов, случаев МР 4 степени не зарегистрировано. Медиана среднего трансмитрального градиента увеличилась с 2 до 3 мм рт. ст., оставаясь в низком диапазоне и не различаясь между атриальной и вентрикулярной МН. Через 1 год наблюдения (n = 16) у 75% пациентов МР по-прежнему не превышала 2 степени, МР 4 степени не отмечено. Средний градиент оставался стабильным, а фракция выброса ЛЖ была сохранной или умеренно улучшалась, особенно при вентрикулярной МН. Признаков прогрессирующего ятрогенного митрального стеноза не выявлено.
Заключение	Транскатетерное клипирование митрального клапана по типу «край-в-край» у пациентов с «узким» фиброзным кольцом продемонстрировало высокую техническую успешность, низкую частоту осложнений и устойчивое снижение МР при сохранении низких трансмитральных градиентов. M-TEER может рассматриваться как эффективная и безопасная альтернатива хирургическому лечению у больных высокого риска с пограничной площадью

Для корреспонденции: *Карен Арменович Тер-Акопян, terkaren@mail.ru; адрес: Рублевское ш., 135, Москва, Российская Федерация, 121552*

Corresponding author: *Karen Armenovich Ter-Akopyan, terkaren@mail.ru; address: 135 Rublevskoye Shosse, Moscow, Russian Federation, 121552*

митрального отверстия. Вместе с тем выполнение подобных хирургических вмешательств должно осуществляться в экспертных специализированных центрах с большим опытом проведения транскатетерных клапанных процедур.

Ключевые слова Митральная недостаточность • Транскатетерная пластика митрального клапана • Край-в-край • Митральный стеноз

Поступила в редакцию: *12.03.2026;* ***поступила после доработки:*** *26.03.2026;* ***принята к печати:*** *05.04.2026*

EFFICACY OF TRANSCATHETER EDGE-TO-EDGE MITRAL VALVE REPAIR IN PATIENTS WITH A 'NARROW' FIBROUS ANNULUS

E.Z. Golukhova, G.M. Dadabayev, B.A. Sagymbayev, I.V. Slivneva, M.Yr. Mironenko, K.A. Ter-Akopian, A.M. Antonova., K.V. Petrosian

Federal State Budgetary Institution "A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 135 Rublevskoye Shosse, Moscow, Russian Federation, 121552

Highlights

• Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in patients with a «small» mitral annulus and borderline mitral valve area demonstrated high technical success and a low rate of complications. In most cases, a significant reduction of mitral regurgitation to ≤ grade 2 was achieved while maintaining low transmitral gradients, thereby minimizing the risk of iatrogenic mitral stenosis. One-year follow-up outcomes confirmed the durability of both hemodynamic and clinical benefits in the majority of patients. These findings support the feasibility and safety of transcatheter mitral valve repair in carefully selected patients with anatomically «small» mitral valves when performed in specialized high-volume expert centers.

Aim To evaluate the efficacy and safety of transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in patients with a «small» mitral annulus and initially limited mitral valve area.

Methods The study included 46 patients with severe mitral regurgitation (grade 3–4) who underwent M-TEER at the A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. The mean age was 68.9 ± 8 years. Most patients had functional MR (atrial or ventricular type) and a "small" mitral annulus with an annular area ranging from 32 to 36 cm² (median 35 cm²), while the mean mitral valve area was 4.1 cm². Clinical and echocardiographic assessments were performed before the procedure, in the early postoperative period, and at 1-year follow-up in 16 patients (34.7%). The evaluation included mitral regurgitation (MR) severity, transmitral pressure gradient, left ventricular remodeling function, and the incidence of complications.

Results Technical success of M-TEER was achieved in 44 of 46 patients (95.6%). Non-fatal in-hospital complications occurred in 3 patients (6.5%), and no procedure-related mortality was observed. In the early postoperative period, MR severity was reduced to ≤ grade 2 in 95.5% of patients; residual severe MR (grade 3) was present in only 4.5%, and no cases of grade 4 MR were recorded. The median mean transmitral gradient increased from 2 to 3 mmHg, remained within a low range, and did not differ between atrial and ventricular MR. At 1-year follow-up (n = 16), 75% of patients still had MR ≤ grade 2, with no cases of grade 4 MR. The mean transmitral gradient remained stable, and left ventricular ejection fraction was preserved or moderately improved, particularly in patients with ventricular MR. No evidence of progressive iatrogenic mitral stenosis was detected.

Conclusion Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in patients with a «small» mitral annulus demonstrated high technical success, a low complication rate, and sustained reduction of mitral regurgitation while maintaining low transmitral gradients. M-TEER may be considered an effective and safe alternative to surgery in high-risk patients with borderline mitral valve area. However, such procedures should be performed in expert, high-volume specialized centers with extensive experience in transcatheter valvular interventions.

Keywords Mitral regurgitation • Transcatheter mitral valve repair • Edge-to-edge repair • MitraClip • Mitral stenosis

Received: *12.03.2026;* ***received in revised form:*** *26.03.2026;* ***accepted:*** *05.04.2026*

Список сокращений

ЛЖ – левый желудочек
МН – митральная недостаточность
МР – митральная регургитация
ФК – функциональный класс
M-TEER – транскатетерная реконструкция митрального клапана по типу «край-в-край»
MVA – площадь митрального отверстия

Введение

Митральная регургитация (МР) является одной из наиболее распространенных клапанных патологий у взрослых. По данным эпидемиологических исследований, распространенность умеренной и тяжелой МР составляет 2–3% среди лиц старше 60 лет и достигает 9–10% в популяции старше 75 лет [1, 2]. Тяжелая МР ассоциирована с прогрессированием сердечной недостаточности, высоким уровнем госпитализаций и смертности, а пятилетняя выживаемость без своевременного вмешательства не превышает 50–60% [3]. При этом до половины пациентов с клинически значимой МР не подвергаются хирургической коррекции вследствие высокого операционного риска, сопутствующей патологии и пожилого возраста [4]. В этой группе транскатетерная пластика митрального клапана по типу «край-в-край» (M-TEER) стала признанной альтернативой хирургическому лечению [4–6].

Эффективность и безопасность M-TEER в значительной степени определяются анатомическими характеристиками митрального клапана, прежде всего площадью митрального отверстия (MVA) и размерами фиброзного кольца. Согласно действующим рекомендациям, MVA < 4,0 см² и размеры фиброзного кольца менее 38 мм рассматриваются как относительные противопоказания к вмешательству в связи с риском развития постпроцедурного митрального стеноза [7, 8]. Аналогичные критерии использовались и в протоколе исследования COAPT, где пациенты с пограничной анатомией исключались из анализа [6].

Внедрение устройств нового поколения расширило возможности транскатетерного клипирования у пациентов с анатомически «малыми фиброзными кольцами». Система MitraClip G4, включающая клипсы разных размеров, позволяет достигать эффективной редукции МР при меньшем количестве имплантируемых устройств, что имеет принципиальное значение при «узком» фиброзном кольце [9]. Результаты исследования EXPAND G4 демонстрируют устойчивое снижение МР на протяжении года, что косвенно подтверждает роль оптимального подбора размеров клипс в предотвращении избыточного роста градиента [10]. Так у 98,5% пациентов через год митральная недостаточность (МН) не превышала 2 степени, а 82% пациентов находились в I–II ФК по NYHA [10].

В последние годы внимание смещается в сторону более комплексной оценки анатомии «узкого» митрального клапана, в особенности при небольшом размере фиброзного кольца. В исследовании Kato et al. была выполнена детальная трехмерная эхокардиографическая оценка клапана у пациентов с функциональной МР, подвергшихся M-TEER. Авторы показали, что 3D-MVA, площадь створок и размеры фиброзного кольца митрального клапана являются наиболее значимыми предикторами развития постпроцедурного митрального стеноза. Исследование подчеркивает, что пациенты с исходно малой 3D-площадью отверстия и ограниченной площадью створок формируют группу высокого риска митрального стеноза даже при технически успешном снижении регургитации, что имеет ключевое значение при оценке пациентов с «узким» фиброзным кольцом [11].

Клинический интерес представляют сообщения Hussein et al., продемонстрировавшие возможность успешного выполнения M-TEER у тщательно отобранных пациентов высокого риска с «узким» фиброзным кольцом. Во всех случаях было достигнуто значимое снижение степени МР при умеренном увеличении трансмитрального градиента без формирования клинически значимого митрального стеноза. Это сопровождалось выраженным симптоматическим и гемодинамическим улучшением. Полученные данные подтверждают принципиальную осуществимость M-TEER при «узком» фиброзном кольце при условии строгого отбора пациентов и высокой точности позиционирования клипс [12].

Значительный вклад в оценку влияния анатомии клапана на результаты M-TEER внесло многоцентровое регистровое исследование OCEAN-Mitral, включившее 1 768 пациентов. В зависимости от исходной MVA пациенты были стратифицированы на группы < 4,0 см², 4,0–5,0 см² и ≥ 5,0 см², с дополнительным выделением подгруппы MVA < 3,5 см². Было показано, что меньшая исходная MVA ассоциирована с более высоким постпроцедурным трансмитральным градиентом (до 3,78 ± 1,99 мм рт. ст. против 3,26 ±

1,73 мм рт. ст.; p < 0,01), меньшим числом имплантируемых клипс и большей склонностью к развитию митрального стеноза, несмотря на стойкое снижение МР при последующем наблюдении. Таким образом, данные OCEAN-Mitral подтверждают, что исходная MVA является одним из ключевых предикторов гемодинамических и клинических исходов M-TEER, а пациенты с «узким» клапаном формируют группу повышенного риска [13].

Однако вероятность риска ятрогенного митрального стеноза особенно подчеркнута в работе Enta et al. В их серии случаев представлены три пациента, у которых исходно была значительно ограниченная MVA, низкая подвижность створок и анатомические условия, неблагоприятные для проведения M-TEER. Несмотря на технически успешную имплантацию клипс, во всех трех наблюдениях сформировался выраженный постпроцедурный митральный стеноз, сопровождавшийся значительным увеличением среднего градиента. В ряде случаев стеноз возникал непосредственно во время процедуры, что требовало либо удаления клипсы, либо прекращения вмешательства. Авторы подчеркивают, что при крайне малой площади митрального клапана и жестком кольце развитие стеноза может быть практически неизбежным, даже при минимальном количестве клипс и оптимальной технике [14].

Учитывая, что пациенты с «узким» фиброзным кольцом остаются одной из наиболее сложных категорий для выполнения M-TEER из-за высокого риска постпроцедурного стеноза, изучение эффективности, безопасности и технических особенностей транскатетерного клипирования в этой когорте имеет важное клиническое значение.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность транскатетерного клипирования митрального клапана по типу «край-в-край» у пациентов с «узким» фиброзным кольцом и исходно ограниченной MVA.

Материалы и методы

В исследование на базе НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева было включено 46 пациентов (28 (60,9%) женщин и 18 (39,1%) мужчин) в возрасте от 44 до 87 лет с МН 3–4 степени, которым была выполнена M-TEER. Средний возраст пациентов составил 68,9 (± 8) лет, медианный возраст – 69,5 (65; 74) лет. По этиологии МН пациенты были разделены на органическую и функциональную группу, которая в свою очередь была разделена на предсердную (атриальную) и желудочковую (вентрикулярную) подгруппу. 2 (4,3%) пациента в исследуемой когорте имели органическую МН, среди пациентов с функциональной МН распространенность атриальной МН в исследуемой когорте составила 61,4% [95% ДИ: 47,7; 75,7], распространенность вентрикулярной МН – 38,6% [95% ДИ: 25; 53]. В табл. 1 представлена демографическая и анамнестическая характеристика пациентов исследуемой когорты.

Анализ исходной клинической характеристики пациентов показал, что большинство пациентов имели выраженные симптомы хронической сердечной недостаточности. Так, 41 (89,1%) пациент имел III функциональный класс (ФК) по классификации хронической сердечной недостаточности, а IV ФК наблюдался у 5 (10,9%) участников исследования. По оценке хирургического риска по шкале EuroScore II выявлены значимые различия между подгруппами (p = 0,003). При атриальной форме МН медианное значение составило 4 (1,95; 5) %, тогда как у пациентов с вентрикулярной МН показатель был существенно выше – 7,68 (3,8; 10,4) %, что может отражать более неблагоприятный профиль сопутствующей патологии и потенциально более высокий риск вмешательства в этой группе (табл. 2).

При анализе анамнестических данных выявили высокую распространенность коморбидного фона у пациентов, включенных в исследование. Частота активного курения в общей выборке составила 7 (15,2%) случаев без значимых различий между группами (p > 0,999). Ключевым отличительным аспектом явилась выраженная разница в частоте фибрилляции предсердий: при атриальной МН она присутствовала у 27 из 27 пациентов (100%), тогда

Таблица 1. Демографическая и антропометрическая характеристика пациентов
Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of patients

Характеристика / Characteristic	Все пациенты / All patients (n = 46)	Атриальная МН / Atrial MR (n = 27)	Вентрикулярная МН / Ventricular MR (n = 17)	p
Возраст (лет) / Age (years)	73 (67; 75)	73 (66,5; 74,5)	72 (67; 76)	0,953
Пол / Sex Женский / Female Мужской / Male	 28 (60,9%) 18 (39,1%)	 18 (66,7%) 9 (33,3%)	 8 (47,1%) 9 (52,9%)	0,33
Рост (см) / Height (cm)	165 (160; 172)	163 (157; 170)	168 (164; 173)	**0,06**
Масса тела (кг) / Body weight (kg)	79 (69; 86,8)	83 (70; 88,5)	73 (66; 85)	**0,077**
ИМТ (кг/м²) / BMI kg/m²	29 (24; 32)	30 (26; 33,5)	26 (23; 29)	**0,008**

Примечание: *ИМТ – индекс массы тела; МН – митральная недостаточность.*
Note: *BMI – Body mass index; MR – mitral regurgitation.*

как при вентрикулярной форме – лишь у 1 из 17 пациентов (5,9%) (p < 0,001), что подтверждает прямую связь дилатации левого предсердия с развитием МР атриального генеза. Продемонстрированы статистически значимые различия в частоте перенесенного инфаркта миокарда: этот анамнестический фактор наблюдался у 8 (47,1%) пациентов с вентрикулярной МН по сравнению с 4 (14,8%) в группе атриальной МН (p = 0,035), что согласуется с ишемической природой нарушения функции митрального клапана. Также отмечена крайне высокая сопряженность вентрикулярной МН с ишемической болезнью сердца: 17 (100%) против 6 (22,2%) пациентов с атриальной МН (p < 0,001). Среди перенесенных инвазивных коронарных вмешательств значимые различия наблюдались в частоте чрескожных коронарных вмешательств: у пациентов с вентрикулярной МН процедура выполнена в анамнезе у 14 (82,4%), тогда как при атриальной МН – лишь у 6 (22,2%) (p < 0,001). Аналогично, аортокоронарное шунтирование чаще встречалось в группе вентрикулярной МН: 5 (29,4%) против 1 (3,8%) случая (p = 0,028). Другие сопутствующие состояния, включая гипертоническую болезнь (71,7%), сахарный диабет (44,4%), мультифокальный атеросклероз (78,3%), хронические заболевания почек, легочные и тромботические осложнения, статистически значимо не различались между группами (p > 0,05), несмотря на общую высокую распространенность (табл. 3).

По данным дооперационной эхокардиографии медианное значение площади фиброзного кольца митрального клапана у всех пациентов составляет около 35 см² с межквартильным размахом приблизительно от 33 до 36 см² (рис. 1) при средней MVA 4,1 см². Кальциноз митрального клапана выявлялся у 10 из 46 (21,7%) пациентов и встречался сопоставимо часто при атриальной и вентрикулярной МН (24% и 18,8% соответственно; p > 0,999). Длины задней и передней створок митрального клапана, радиус МР, ширина vena contracta и функциональная площадь митрального кольца статистически значимо не различались между группами, так же, как и степень МР: преобладала 3 степень (73,9% в общей когорте; p = 0,833). Средний и пиковый трансмитральные градиенты оставались низкими – 2 (1; 2) и 5 (4; 6) мм рт. ст. соответственно, что свидетельствует об отсутствии исходно значимого митрального стеноза у большинства пациентов (рис. 2). Показатели систолической функции левого желудочка (ЛЖ) в группах существенно не различались (медиана 48 % (37; 60) p = 0,84), однако ге-

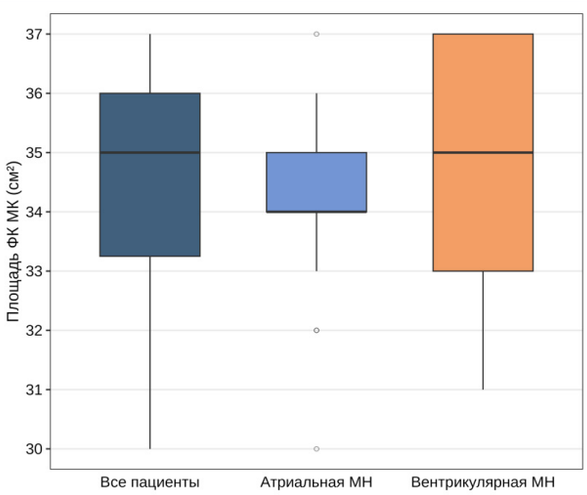


Рисунок 1. Площадь фиброзного кольца митрального клапана
Примечание: *МН – митральная недостаточность; ФК МК – фиброзное кольцо митрального клапана.*
Figure 1. Mitral annular area
Note: *MAA – mitral annular area; MR – mitral regurgitation.*

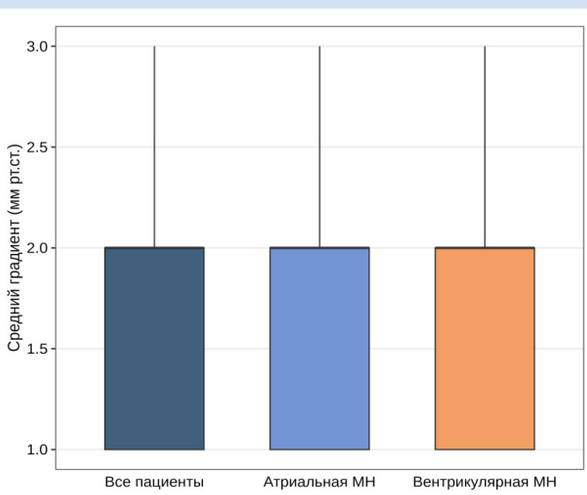


Рисунок 2. Средний градиент на митральном клапане
Примечание: *Здесь и далее в рис. 3–5: МН – митральная недостаточность.*
Figure 2. Mean transmitral gradient
Note: *Here and further in Figures 3–5: MR – mitral regurgitation.*

Таблица 2. Исходная клиническая и лабораторная характеристика пациентов
Table 2. Baseline clinical characteristics of the patients

Характеристика / Characteristic	Все пациенты / All patients	Атриальная МН / Atrial MR	Вентрикулярная МН / Ventricular MR	p
ФК ХСН / NYHA FC III IV	 41 (89,1%) 5 (10,9%)	 25 (92,6%) 2 (7,4%)	 14 (82,4%) 3 (17,6%)	0,359
EuroScore II (%)	4 (3; 7,35)	4 (1,95; 5)	7,68 (3,8; 10,4)	**0,003**

Примечание: *МН – митральная недостаточность; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности.*
Note: *MR – mitral regurgitation; NYHA FC – New-York Heart Association functional classification of chronic heart failure.*

ометрия и объемные параметры ЛЖ демонстрировали выраженные межгрупповые отличия. У пациентов с вентрикулярной МН отмечались большие размеры и объемы ЛЖ: конечный диастолический размер составил 5,8 (5; 6,2) см против 5 (4,6; 5,4) см при атриальной МН (p = 0,049), а конечный диастолический объем – 152 (121; 182) мл против 122 (104; 140) мл (p = 0,031). На этом фоне ударный объем был выше в группе вентрикулярной МН – 68 (60,8; 80,5) мл по сравнению с 58 (51,5; 65) мл при атриальной форме (p = 0,009). Данные показатели отображены в табл. 4.

Первичной конечной точкой исследования являлся технический успех процедуры M-TEER. Под техническим успехом понимали успешную имплантацию как минимум одной клипсы с достижением непосредственной редукции МР при отсутствии интраоперационных осложнений, а также неблагоприятных событий в раннем послеоперационном периоде, связанных с процедурой. Клинический

Таблица 3. Анамнестические особенности и частота сопутствующих заболеваний у пациентов исследуемой когорты
Table 3. Medical history and prevalence of comorbidities in the study cohort

Характеристика / Characteristic	Все пациенты / All patients	Атриальная МН / Atrial MR	Вентрикулярная МН / Ventricular MR	p
Курение / Smoking	7/46 (15,2%)	4/27 (14,8%)	3/17 (17,6%)	> 0,999
ФП / AF	30/46 (65,2%)	27/27 (100%)	1/17 (5,9%)	**< 0,001**
ЭКС в анамнезе / History of PM implantation	8/46 (17,4%)	7/27 (25,9%)	1/17 (5,9%)	0,125
ОИМ в анамнезе / Prior MI	12/46 (26,1%)	4/27 (14,8%)	8/17 (47,1%)	**0,035**
ИБС в анамнезе / History of CAD	23/46 (50%)	6/27 (22,2%)	17/17 (100%)	**< 0,001**
ОНМК в анамнезе / Prior ACA	6/45 (13,3%)	3/27 (11,1%)	3/17 (17,6%)	0,662
ТЭЛА / PE	1/38 (2,6%)	1/23 (4,3%)	0/13 (0%)	> 0,999
МФА / MFA	36/46 (78,3%)	19/27 (70,4%)	16/17 (94,1%)	0,121
ГБ / HTN	33/46 (71,7%)	19/27 (70,4%)	13/17 (76,5%)	0,739
СД / DM	20/45 (44,4%)	12/26 (46,2%)	7/17 (41,2%)	0,994
ХПН / CKD	7/44 (15,9%)	4/26 (15,4%)	2/16 (12,5%)	> 0,999
ХОБЛ / COPD	6/39 (15,4%)	3/24 (12,5%)	3/13 (23,1%)	0,643
Заболевания свертывающей системы / Coagulation disorders	0/46 (0%)	0/27 (0%)	0/17 (0%)	> 0,999
Гипертиреоз / Hyperthyroidism	1/16 (6,2%)	1/9 (11,1%)	0/5 (0%)	> 0,999
Гипотиреоз / Hypothyroidism	2/46 (4,3%)	0/27 (0%)	2/17 (11,8%)	0,144
COVID-19 в анамнезе / History of COVID-19	1/46 (2,2%)	0/27 (0%)	1/17 (5,9%)	0,386
ЧКВ в анамнезе / Prior PCI	20/46 (43,5%)	6/27 (22,2%)	14/17 (82,4%)	**< 0,001**
АКШ в анамнезе / Prior CABG	6/45 (13,3%)	1/26 (3,8%)	5/17 (29,4%)	**0,028**
С/п ПАК / S/p AVR	3/46 (6,5%)	2/27 (7,4%)	1/17 (5,9%)	> 0,999
С/п РЧА, ЭФИ / S/p RFA/EPS	8/46 (17,4%)	6/27 (22,2%)	1/17 (5,9%)	0,22
Кардиовмешательства в анамнезе / History of cardiac interventions	11/43 (25,6%)	5/25 (20%)	5/16 (31,2%)	0,472
Пластика МК в анамнезе / Prior MV repair	1/46 (2,2%)	1/27 (3,7%)	0/17 (0%)	> 0,999
Окклюзия УЛП в анамнезе / Prior LAA occlusion	1/46 (2,2%)	0/27 (0%)	0/17 (0%)	**> 0,999**
Тромбоз ОБВ в анамнезе / Prior CFV thrombosis	0/44 (0%)	0/25 (0%)	0/17 (0%)	**> 0,999**

Примечание: *с/п – состояние после; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; МК – митральный клапан; МН – митральная недостаточность; МФА – мультифокальный атеросклероз; ОБВ – общая бедренная вена; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПАК – протезирования аортального клапана; РЧА – радиочастотная абляция; СД – сахарный диабет; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; УЛП – ушко левого предсердия; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХПН – хроническая болезнь почек; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЭКС – электрокардиостимулятор; ЭФИ – электрофизиологического исследования.*
Note: *s/p – status post; ACA – acute cerebrovascular accident; AF – atrial fibrillation; AVR – aortic valve replacement; CABG – coronary artery bypass grafting; CAD – coronary artery disease; CFV – common femoral vein; CKD – chronic kidney disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; EPS – electrophysiological study; HTN – arterial hypertension; LAA – left atrial appendage; MFA – multifocal atherosclerosis; MI – myocardial infarction; MR – mitral regurgitation; MV – mitral valve; PCI – percutaneous coronary intervention; PE – pulmonary embolism; PM – permanent pacemaker; RFA – radiofrequency ablation.*

успех определяли как снижение степени МР до ≤ 2 степени в раннем послеоперационном периоде при отсутствии клинически значимого митрального стеноза, оцениваемого по уровню среднего трансмитрального градиента. Также клиническим успехом считали улучшение функционального статуса пациента – снижение функционального класса хронической сердечной недостаточности на не менее 1 ФК по классификации NYHA.

Статистический анализ

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводилось с использованием среды для статистических вычислений R 4.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных, среднего (± стандартное отклонение) и медианы (1-ый; 3-ий квартили) – для количественных переменных с симметричным распределением и медианы (1-ый; 3-ий квартили) – для количественных переменных с асимметричным распределением. Соответствие выборочного распределения количественных переменных нормальному распределению проводилось с использованием теста Шапиро–Уилка, кроме того, производи-

Таблица 4. Результаты дооперационного эхокардиографического исследования
Table 4. Baseline preprocedural echocardiographic characteristics

Характеристика / Characteristic	Все пациенты /All patients	Атриальная МН / Atrial MR	Вентрикулярная МН / Ventricular MR	p
Кальциноз МК / MV calcification	10/46 (21,7%)	6/25 (24%)	3/16 (18,8%)	> 0,999
Длина ЗМС (мм) / PML length (mm)	12 (10,2; 13)	12 (10; 12,5)	12 (11; 14)	0,287
Длина ПМС (мм) / AML length (mm)	26,5 (24; 28,8)	27 (24; 28)	25 (24; 29)	0,561
Степень митральной регургитации / Mitral regurgitation grade 2 3 4	 1/46 (2,2%) 34/46 (73,9%) 11/46 (23,9%)	 1/27 (3,7%) 20/27 (74,1%) 6/27 (22,2%)	 0/17 (0%) 12/17 (70,6%) 5/17 (29,4%)	0,833
Радиус МН / MR radius	9 (7; 10,2)	8 (7; 10)	9,5 (9; 11)	0,102
MVA	4,1 (3,8; 4,4)	4,1 (3,8; 4,4)	4,1 (3,8; 4,4)	0,919
Vena contracta (мм)	7 (5,2; 8)	7 (5; 7,7)	7 (6; 8)	0,469
ФК МК (см²) / MAA (cm²)	35 (33,2; 36)	34 (34; 35)	35 (33; 37)	0,276
Средний градиент на МК (мм рт. ст.) / Mean transmitral gradient (mmHg)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	0,652
Пиковый градиент на МК (мм рт. ст.) / Peak transmitral gradient (mmHg)	5 (4; 6)	5 (4; 6,75)	5 (4; 5,75)	0,643
ФВ ЛЖ / LVEF (%)	48 (37; 60)	48 (37,5; 59)	45 (36,5; 61,2)	0,84
КДР ЛЖ (см) / LVEDD (cm)	5,2 (4,7; 5,9)	5 (4,6; 5,4)	5,8 (5; 6,2)	0,049
КСР ЛЖ (см) / LVESD (cm)	3,7 (3,2; 4,7)	3,6 (3,2; 4,5)	3,7 (3,35; 4,95)	0,351
КДО ЛЖ (мл) / LVEDV (mL)	135 (105; 166)	122 (104; 140)	152 (121; 182)	0,031
КСО ЛЖ (мл) / LVESV (mL)	69 (41; 94)	59 (38; 82,5)	86,5 (53,8; 104,5)	0,116
УО (мл) / SV (mL)	65 (52; 72)	58 (51,5; 65)	68 (60,8; 80,5)	0,009
СВ (л/мин) / CO (L/min)	4,3 (3,5; 5,5)	3,9 (3,3; 5)	5,75 (4,38; 6,32)	0,005
СИ (л/мин/м²) / CI (L/min/m²)	2,45 (1,87; 3,15)	2,1 (1,7; 2,7)	3,05 (2,45; 3,32)	0,027
СДЛА (мм рт. ст.) / mPAP (mmHg)	48,5 (40; 55)	46 (40; 53,5)	51 (39,5; 59,8)	0,442
Объем ЛП (мл) / LA volume (mL)	106 (91,5; 141)	119 (99,5; 142)	94,5 (80,8; 111) n = 4	0,361
Диаметр ЛП (мм) / LA diameter (mm)	48 (46; 51,5)	47,5 (44,5; 50)	49 (46,5; 53)	0,154
Гипокинезы / Hypokinesia	19/33 (57,6%)	9/20 (45%)	10/13 (76,9%)	**0,146**
Дискинезы / Dyskinesia	0/28 (0%)	0/18 (0%)	0/10 (0%)	> 0,999
Акинезы / Akinesia	5/28 (17,9%)	2/17 (11,8%)	3/11 (27,3%)	0,353

Примечание: *ЗМС – задняя митральная створка; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; ЛП – левое предсердие; МК – митральный клапан; МН – митральная недостаточность; ПМС – передняя митральная створка; СВ – сердечный выброс; СДЛА – среднее давление в легочной артерии; СИ – сердечный индекс; УО – ударный объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК МК – фиброзное кольцо митрального клапана; MVA – площадь отверстия митрального клапана.*
Note: *AML – anterior mitral leaflet; CI – cardiac index; CO – cardiac output; LA – left atrium; LVEDD – left ventricular end-diastolic diameter; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVESD – left ventricular end-systolic diameter; LVESV – left ventricular end-systolic volume; MAA – mitral annular area; mPAP – mean pulmonary artery pressure; MR – mitral regurgitation; MV – mitral valve; MVA – mitral valve area; PML – posterior mitral leaflet; SV – stroke volume.*

лась оценка коэффициента асимметрии (в качестве критического значения использовали абсолютное значение коэффициента > 1,96). При оценке распространенности бинарных явлений рассчитывались 95% точные биномиальные доверительные интервалы (95% ДИ).

Для сравнения групп в отношении количественных по переменных с симметричным распределением использовался t-тест Уэлча. Для сравнения групп в отношении количественных по переменных с асимметричным распределением и порядковых показателей с числом уровней более 5 использовался тест Манна–Уитни. Для оценки границ 95% ДИ для разности медиан использовался непараметрический бутстреп (B = 5000).

Для сравнения групп в отношении категориальных переменных использовались тесты χ^2 Пирсона и точный тест Фишера (при минимальном ожидаемом числе наблюдений в таблице сопряженности менее 5). В качестве оценки эффекта при сравнении групп в отношении бинарных событий использовался относительный риск с соответствующим 95% ДИ.

При сравнении связанных количественных показателей использовался тест Уилкосона. При сравнении связанных бинарных показателей использовался точный тест МакНемара с mid-p поправкой, при сравнении связанных порядковых показателей – тест МакНемара-Боукера. При сравнении значений порядковых показателей в динамике использовались однофакторные модели пропорциональных шансов. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В целом вмешательство M-TEER было успешно выполнено у 44 из 46 пациентов, то есть в 95,6% случаев. У 2 (4,4%) больных процедура была прекращена на этапе вмешательства, и клипса не была имплантирована (технический неуспех). Продолжительность процедуры в общей когорте составила медиану 120 (80; 165) минут, без существенных различий между группами (p = 0,392). Время флюороскопии также было сопоставимо – 28 (20; 40) мин в общей группе, без статистически значимых межгрупповых различий (p = 0,781). Наиболее выраженные различия касались количества имплантированных клипс (p = 0,007). В общей выборке у 39 из 44 (88,6%) пациентов была установлена одна клипса и у 5 (11,4%) – две. При атриальной МН во всех случаях (100%) имплантировали только одну клипсу, тогда как при вентрикулярной МН у 12 (70,6%) пациентов использовали одну клипсу и у 5 (29,4%) – две, что отражает более сложную анатомию и необходимость более выраженной редукции МН в этой группе. Распределение типов клипс (NT, NTW, XT, XTW) было сопоставимым между группами (в общей когорте преобладали клипсы “XTW” – 62,2%).

На госпитальном этапе были зарегистрированы нефатальные осложнения у 3 (6,5%) из 46 пациентов, летальных исходов, связанных с процедурой, не отмечено. У одного больного после пункции межпредсердной перегородки по данным чреспищеводной эхокардиографии визуализировалось гиперэхогенное образование по боковой стенке левого предсердия, соответствующее гематоме, сдавливающей полость левого предсердия (диаметр около 38 мм). В связи с этим было принято решение завершить вмешательство и отказаться от имплантации клипсы. У второго пациента после многократных попыток имплантации клипсы “NT” достичь стабильного захвата створок и адекватной редукции МР не удалось вследствие неблагоприятных анатомических особенностей митрального клапана. Каждая попытка сопровождалась развитием значимого повышения трансмитрального градиента и признаками индуцированного митрального стеноза. В связи с отсутствием удовлетворительного гемодинамического эффекта было принято решение отказаться от имплантации клипсы, устройство было удалено, а процедура завершена без установки клипсы. У третьего пациента после успешной имплантации первой клипсы XTW при попытке установки второй клипсы развился выраженный митральный стеноз с повышением среднего трансмитрального градиента до 7 мм рт. ст., в этой ситуации вторую клипсу удалили и ограничились одной имплантированной клипсой, что позволило сохранить удовлетворительный гемодинамический результат без нарастания градиента.

После выполнения M-TEER отмечено выраженное клиническое улучшение пациентов. Большинство больных находились в I–II ФК хронической сердечной недостаточности: I ФК зарегистрирован у 6 из 44 (13,6%) пациентов, II ФК – у 37 (84%), тогда как III ФК сохранялся лишь у 2 (4,5%) больных. Существенных различий между группами атриальной и вентрикулярной МН по распределению ФК не выявлено (p = 0,579), что свидетельствует о сопоставимом клиническом эффекте вмешательства в обеих подгруппах. Степень МР после процедуры также существенно снизилась. В совокупности у подавляющего большинства пациентов была достигнута МН не выше умеренной: менее второй степени регургитации составила около 60% случаев (2,3%, 36,4% и 22,7% соответственно), а 2 степень регургитации отмечалась у 16 (35,5%) больных. Лишь у 2 (4,5%) пациентов сохранялась МН 3 степени; тяжелой (4 степени) регургитации после вмешательства не зафиксировано. Структура остаточной МН была сопоставима между атриальной и вентрикулярной формами (p = 0,611), что указывает на одинаковую эффективность редукции

регургитации в обеих группах. Трансмитральные градиенты после M-TEER оставались низкими: медиана среднего градиента составила 3 (2; 3) мм рт. ст., а пикового – 6 (5; 8) мм рт. ст., без статистически значимых межгрупповых различий (p = 0,385 и p = 0,702 соответственно), что свидетельствует об отсутствии клинически значимого индуцированного митрального стеноза. Фракция выброса ЛЖ в общей когорте составила 50 (36; 55,8) % и была сопоставимой у пациентов с атриальной и вентрикулярной МН (p = 0,372). Объемно-геометрические показатели ЛЖ демонстрировали тенденцию к уменьшению по сравнению с исходными значениями. Медиана конечного диастолического объема ЛЖ составила 105 (80; 142) мл (100 мл при атриальной и 129 мл при вентрикулярной МН; p = 0,072), а конечного систолического – 57,5 (34,8; 90,5) мл. Ударный объем оставался на уровне 51,5 (42,2; 58,2) мл, сердечный выброс – 3,75 (3,58; 4,38) л/мин без значимых различий между подгруппами. Систолическое давление в легочной артерии и размеры остаточного дефекта на межпредсердной перегородке после вмешательства также были сопоставимы между группами (медиана дефекта 4 (2,75; 4) мм, p = 0,615). В целом полученные данные отражают существенное клиническое и эхокардиографическое улучшение после M-TEER при сохранении низких трансмитральных градиентов и отсутствии выраженного митрального стеноза. Данные показатели отображены в табл. 5.

На рис. 3 представлена динамика среднего градиента на митральном клапане до и после вмешательства в общей когорте и в подгруппах атриальной и вентрикулярной МН. В исходе медиана градиента во всех группах составляла около 2 мм рт. ст., после M-TEER отмечалось его умеренное увеличение примерно до 3 мм рт. ст., при этом значения оставались в низком диапазоне. Графики де-

Таблица 5. Результаты эхокардиографического исследования после проведения оперативного вмешательства.
Table 5. Postoperative echocardiographic findings after the intervention

Характеристика / Characteristic	Все пациенты / All patients	Атриальная МН / Atrial MR	Вентрикулярная МН / Ventricular MR	p
ФК ХСН / NYHA FC I II III	 6/44 (13,6%) 37/44(84%) 2/44 (4,5%)	 3/25 (12%) 21/25 (84%) 2/25 (8%)	 3/17 (17,6%) 14/17 (82,4%) 0/17 (0%)	0,579
Степень митральной регургитации / Mitral regurgitation grade 0–1 1 1–2 2 3	 1/44 (2,3%) 16/44 (36,4%) 10/44 (22,7%) 16/44 (35,4%) 2/44 (4,5%)	 1/25 (4%) 9/25 (36%) 7/25 (28%) 7/25 (28%) 2/25 (8%)	 0/17 (0%) 6/17 (35,3%) 3/17 (17,6%) 8/17 (47,1%) 0/17 (0%)	0,611
Средний градиент на МК (мм рт. ст.) / Mean transmitral gradient (mmHg)	3 (2; 3)	3 (2; 3)	2 (2; 3,25)	0,385
Пиковый градиент на МК (мм рт. ст.) / Peak transmitral gradient (mmHg)	6 (5; 8)	7 (5; 8)	6 (6; 6,5)	0,702
ФВ ЛЖ / LVEF (%)	50 (36; 55,8)	50 (42; 55,5)	47,6 (35; 53)	0,372
КДР ЛЖ (см) / LVEDD (cm)	5 (4,69; 5,35)	5,1 (4,78; 5,42)	4,67 (4,67; 4,67) n = 1	0,317
КСР ЛЖ (см) / LVESD (cm)	3,65 (3,35; 3,88)	–	–	–
КДО ЛЖ (мл) / LVEDV (mL)	105 (80; 142)	100 (72; 127)	129 (102; 145)	0,072
КСО ЛЖ (мл) / LVESV (mL)	57,5 (34,8; 90,5)	51 (32,5; 67)	76 (42; 98,5)	0,156
УО (мл) / SV (mL)	51,5 (42,2; 58,2)	51 (35,5; 58)	52 (49; 59)	0,473
СВ (л/мин) / CO (L/min)	3,75 (3,58; 4,38)	4,05 (3,62; 4,45) n = 4	3,65 (3,58; 4,15)	0,61
СИ (л/мин/м²) / CI (L/min/m²)	2 (1,75; 2,26)	2,02 (1,85; 2,21) n = 4	2 (1,7; 2,22)	0,748
СДЛА (мм рт. ст.) / mPAP (mmHg)	48 (39; 51)	48 (40; 50)	50 (40; 55)	0,535
Остаточный дефект на межпредсердной перегородки (мм) / Residual interatrial septal defect (mm)	4 (2,75; 4)	4 (3; 4)	3 (2; 4)	0,615

Примечание: *КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; МК – митральный клапан; МН – митральная недостаточность; СВ – сердечный выброс; СДЛА – среднее давление в легочной артерии; СИ – сердечный индекс; УО – ударный объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности.*
Note: *CI – cardiac index; CO – cardiac output; LVEDD – left ventricular end-diastolic diameter; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVESD – left ventricular end-systolic diameter; LVESV – left ventricular end-systolic volume; mPAP – mean pulmonary artery pressure; MR – mitral regurgitation; NYHA FC – New-York Heart Association functional classification of chronic heart failure; SV – stroke volume.*

монстрируют, что у большинства пациентов прирост градиента не превышал 1–2 мм рт. ст., случаи выраженного повышения встречались единично. Распределение изменения среднего градиента (Δ) сопоставимо при атриальной и вентрикулярной МН, что указывает на отсутствие существенных межгрупповых различий по степени индуцированного стеноза митрального клапана. На рис. 4 показано перераспределение степеней МР до и после вмешательства. В исходе у подавляющего большинства пациентов (около 70–75%) как в общей когорте, так и в подгруппах отмечалась МР 3 степени, еще примерно четверть имели 4 степень регургитации. После M-TEER отмечено выраженное уменьшение тяжести МР: основная доля пациентов перешла в категории 1–2 степени, доля тяжелой МР (3–4 степени) стала минимальной. При атриальной и вентрикулярной МН характер изменений был сходным, однако при вентрикулярной форме несколько большее число пациентов сохраняло МР 2 степени, что может отражать более сложную геометрию митрального клапана в этой группе. В целом представленные данные подтверждают эффективность процедуры в отношении редукции МР при сохранении умеренного уровня трансмитрального градиента.

У 16 из 44 прооперированных пациентов (10 с атриальной и 6 с вентрикулярной МН) были доступны данные эхокардиографического контроля через 1 год. Исходно во всей когорте преобладала тяжелая МР: у 15 (93,8%) пациентов отмечалась МР 3 степени, еще у 1 (6,2%) – 4 степени; пациентов с регургитацией ≤ 2 степени не было ни в одной из подгрупп. Распределение степени МР до операции статистически не различалось между группами атриальной и вентрикулярной МН ($p = 0,322$). Непосредственно после вмешательства наблюдалось выраженное снижение тяжести МН. В совокупности у 11 (68,7%) пациентов степень МР уменьшилась до диапазона 0–2, у 4 (25%) сохранялась 2 степень, и лишь у 1 (6,2%) диагностирована МР 3 степени; регургитации 4 степени после операции не отмечено. Аналогичная динамика регистрировалась как при атриальной, так и при вентрикулярной МН, без значимых межгрупповых различий по распределению степеней ($p = 0,288$). Сравнение значений до и после вмешательства показало статистически значимое уменьшение степени МР как в когорте в целом, так и в каждой из подгрупп ($p^2 < 0,001$, $p^3 < 0,001$). Через 1 год после M- TEER у большинства пациентов сохранялась клинически значимая редукция МР: у 12 из 16 (75%) степень МР была не более 2 (1–2 степени), у 3 (18,8%) отмечалась 2–3 степень, и лишь у одного больного (6,2%) диагностирована МР 3 степени; регургитации 4 степени не выявлено. Распределение пациентов по группам ≤ 2 и > 2 степени МР через год не различалось между атриальной и вентрикулярной МН ($p = 0,25$). При сравнении с исходными значениями улучшение степени МР сохранялось как в общей когорте, так и в обеих подгруппах ($p^4 < 0,001$), тогда как различий между ранним послеоперационным и годовым результатом не выявлено ($p^5 > 0,8$), что свидетельствует о стабильности эффекта M-TEER в течение первого года наблюдения.

На рис. 5 показаны изменения среднего градиента на митральном клапане до вмешательства, в раннем послеоперационном периоде и через 1 год наблюдения в общей когорте и в подгруппах атриальной и вентрикулярной МН. Во всех группах исходные значения градиента находились в низком диапазоне (медиана около 2 мм рт. ст.), после имплантации клипсы отмечалось его умеренное повышение до ≈ 3 мм рт. ст., без дальнейшего нарастания при годовом контроле. Существенного смещения распределения в сторону высоких значений не наблюдается, единичные выбросы остаются редкими. Характер динамики градиента сопо-

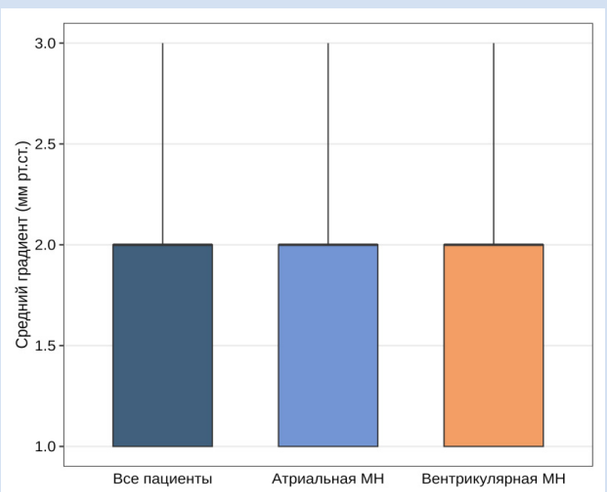


Рисунок 3. Динамика среднего трансмитрального градиента
Figure 3. Changes in mean transmitral gradient over time

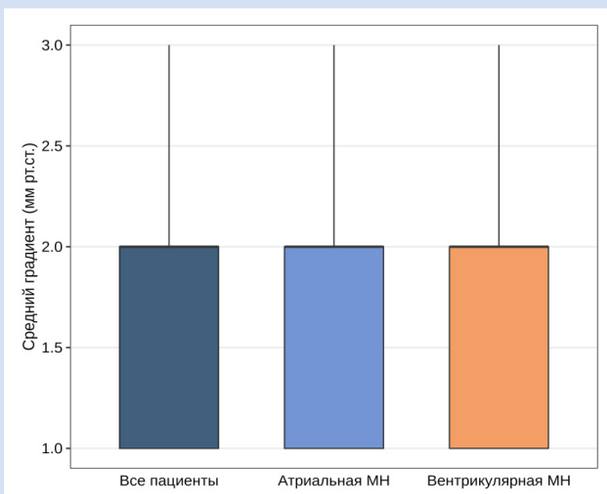


Рисунок 4. Изменение степени митральной регургитации
Figure 4. Change in the grade of mitral regurgitation

ставим при атриальной и вентрикулярной МН, что свидетельствует об отсутствии прогрессирующего митрального стеноза в течение первого года после M-TEER. Рис. 6 отражает изменения фракции выброса ЛЖ в те же временные точки. В общей когорте фракция выброса остается относительно стабильной, с тенденцией к небольшому увеличению по сравнению с исходом. При атриальной МН значения фракции выброса исходно несколько выше, выраженных колебаний после вмешательства и через 1 год не отмечается. Наиболее заметная положительная динамика наблюдается у пациентов с вентрикулярной МН: медиана фракции выброса ЛЖ в этой группе ниже до операции, однако к годовому контролю смещается в сторону более высоких значений, что может свидетельствовать о частичном восстановлении систолической функции миокарда на фоне редукции МР. В целом представленные данные указывают на сохранение низких трансмитральных градиентов и стабильность или умеренное улучшение сократительной функции ЛЖ в отдаленном периоде.

Обсуждение

Пациенты с «узким» фиброзным кольцом и исходно ограниченной MVA традиционно рассматриваются как одна из наиболее сложных категорий для транскатетерного клипирования митрального клапана. Регистрационные документы и рекомендации по применению системы MitraClip указывают MVA < 4,0 см² и размеры фиброзного кольца менее 38 см² как относительные противопоказания к M-TEER ввиду высокого риска постпроцедурного митрального стеноза [7, 8]. При этом данные Kato et al., а также результаты регистра OCEAN-Mitral демонстрируют, что даже при формальном соблюдении порогового значения MVA ≥ 4,0 см² исходно «узкий» клапан, малая площадь фиброзного кольца и створок ассоциированы с более высоким постпроцедурным трансмитральным градиентом и большей частотой митрального стеноза [9, 10]. На этом фоне особый интерес представляет изучение результатов M-TEER у больных с пограничными значениями MVA и малыми размерами фиброзного кольца. В настоящем исследовании медиана площади фиброзного кольца составила около 35 см², что соответствует критериям «узкого» митрального кольца, тогда как медиана MVA находилась на пограничном уровне (4,1 см²). Учитывая совокупность анатомических параметров, включая размеры кольца, геометрию клапана и низкие исходные трансмитральные градиенты, данные количественные значения были расценены как отражающие фенотип «узкого» митрального клапана, что позволило рассматривать включенных пациентов как анатомически сложную, но потенциально пригодную для выполнения M-TEER группу.

При проведении сравнительного анализа нами было отмечено, что медиана роста пациентов составила 165 (160; 172) см и имела тенденцию к меньшим значениям при атриальной (предсердной) форме МН – 163 (157; 170) см, по сравнению с 168 (164; 173) см при вентрикулярной (желудочковой) форме (p = 0,06). Масса тела также была выше среди пациентов с атриальной МН: 83 (70; 88,5) кг против 73 (66; 85) кг в группе вентрикулярной МН (p = 0,077). Статистически значимые различия выявлены в отношении индекса массы тела: медиана индекса массы тела у пациентов с атриальной МН достигала 30 (26; 33,5) кг/м², тогда как при вентрикулярной форме – 26 (23; 29) кг/м² (p = 0,008), что может свидетельствовать о большей распространенности избыточной массы тела у пациентов с атриальной МН.

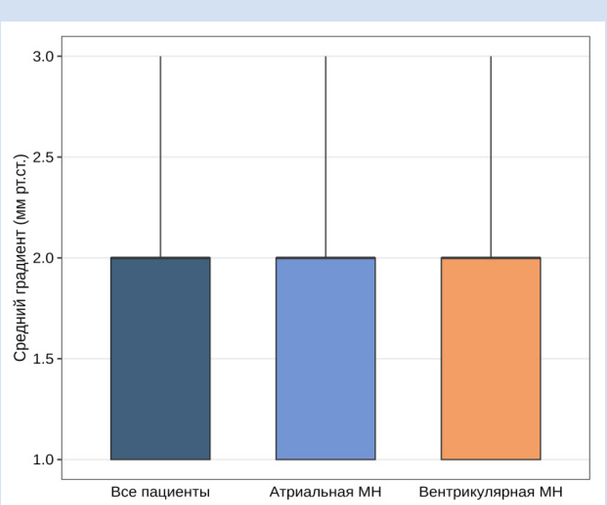


Рисунок 5. Динамика среднего градиента на митральном клапане в исследуемой когорте пациентов
Figure 5. Changes in the mean transmitral gradient in the study cohort

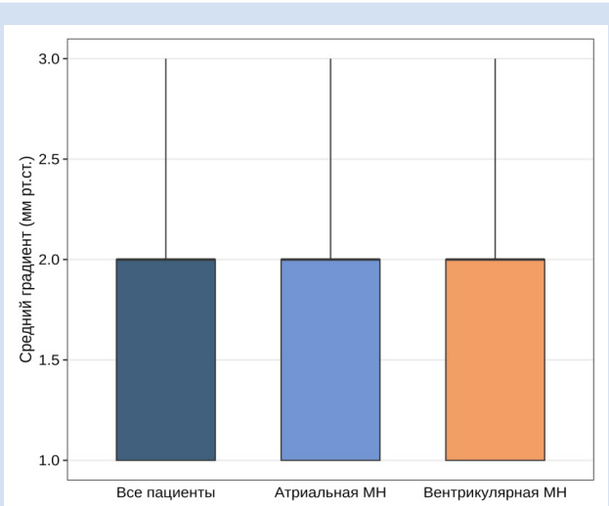


Рисунок 6. Динамика ФВ ЛЖ в исследуемой когорте пациентов
Примечание: *МН – митральная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.*
Figure 6. Changes in LVEF in the study cohort
Note: *LV EF – left ventricular ejection fraction; MR – mitral regurgitation.*

Технический успех вмешательства в нашем исследовании составил 95,6%, что сопоставимо с крупными регистрами M-TEER [4–6,13]. Частота нефатальных процедурных осложнений была невысокой – 6,5% (гематома стенки левого предсердия после транссептальной пункции, транзиторный митральный стеноз при попытке установки первой клипсы, транзиторный митральный стеноз при попытке установки второй клипсы). Все осложнения своевременно распознавались, вмешательства завершались с минимальными последствиями, стойкий клинически значимый стеноз не формировался. Это подтверждает, что при строгом эхокардиографическом контроле, готовности к удалению устройства и ограничении числа клипс безопасный профиль M-TEER может быть сохранен даже у пациентов с «узким» фиброзным кольцом, что согласуется с данными Hussein и соавт. [11].

Непосредственные результаты показали выраженную редукцию МР при сохранении низких трансмитральных градиентов: у большинства пациентов МР снижалась до ≤ 2 степени, при этом медиана среднего градиента увеличивалась лишь с 2 до 3 мм рт. ст. и оставалась далекой от гемодинамически значимого стеноза. Структура остаточной МР и уровни градиента были сопоставимы при атриальной и вентрикулярной МН, что позволяет считать ключевым фактором успеха в условиях «узкого» кольца не фенотип регургитации, а выбор количества и конфигурации клипс. В 88,6% случаев удавалось ограничиться одной клипсой, причем в 62,2% использовались широкие устройства XTW, что соответствует современной стратегии минимизации прироста градиента при «малых» клапанах [13, 14].

Отдаленные результаты у 16 пациентов с годовым наблюдением продемонстрировали сохранение эффекта: у 12 (75%) пациентов МР не превышала 2 степени, случаев регургитации 4 степени не было. У оставшихся 4 (25%) больных сохранялась МР промежуточной выраженности (2,5 или 3 степень), однако даже в этих наблюдениях отмечалось клиническое улучшение с уменьшением симптомов сердечной недостаточности по сравнению с исходным состоянием. С учетом стабильных гемодинамических показателей и отсутствия показаний к повторному вмешательству пациенты были оставлены на оптимальной медикаментозной терапии и динамическом наблюдении. Средний трансмитральный градиент сохранялся на уровне около 3 мм рт. ст., без тенденции к росту, фракция выброса ЛЖ была стабильной или умеренно улучшалась, особенно при вентрикулярной МН. В течение первого года признаков прогрессирующего ятрогенного митрального стеноза, не выявлено. Вероятно, сочетание строгого отбора, преимущественного использования одной клипсы и интраоперационного контроля градиента позволяет минимизировать риск клинически значимого стеноза даже в анатомически неблагоприятной группе.

Заключение

M-TEER у пациентов с «узким» фиброзным кольцом продемонстрировало высокую техническую успешность, низкую частоту осложнений и устойчивое снижение МР при сохранении низких трансмитральных градиентов. M-TEER может рассматриваться как эффективная и безопасная альтернатива хирургическому лечению у больных высокого риска с пограничной MVA. Вместе с тем выполнение подобных хирургических вмешательств должно осуществляться в экспертных специализированных центрах с большим опытом проведения транскатетерных клапанных процедур.

Конфликт интересов

Е.З. Голухова заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Петросян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.М. Дадабаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.А. Сагымбаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Сливнева заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Мироненко заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.А. Тер-Акопян заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Антонова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6252-0322

Дадабаев Гуламжан Мураджанович, кандидат медицинских наук научный сотрудник отдела рентгенохирургических

Author Information Form

Golukhova Elena Z., Academician of the RAS, PhD, MD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Director of the Federal State Budgetary Institution “A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6252-0322.

Dadabayev Gulamzhan M., PhD, Research Fellow, Endovascular Diagnosis and Treatment Physician, Federal State

методов исследования и лечения сердца и сосудов, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2564-5716

Сагымбаев Байзак Абдрасулович, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностике и лечению федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4000-6314

Сливнева Инесса Викторовна, кандидат медицинских наук врач ультразвуковой диагностики, руководитель группы кардиовизуализации и инновационных технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7935-7093

Мироненко Марина Юрьевна, доктор медицинских наук заведующий отделением ультразвуковой диагностики, руководитель отдела ультразвуковой диагностики, врач ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Тер-Акопян Карен Арменович, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностике и лечению федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4621-6689

Антонова Арина Максимовна, ординатор на кафедре ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-1770-311X

Петросян Карен Валерьевич, доктор медицинских наук заведующий отделением рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3370-0295

Budgetary Institution “A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2564-5716

Sagymbayev Baizak A., Endovascular Diagnosis and Treatment Physician, Federal State Budgetary Institution “A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4000-6314

Slivneva Inessa V., PhD, Specialist in Ultrasound Diagnostics, Head of Cardiovascular Imaging and Innovative Technologies Group, Federal State Budgetary Institution “A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7935-7093

Mironenko Marina Yu., PhD, MD, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Head of the Ultrasound Diagnostics Division, Ultrasound Diagnostics Physician, Federal State Budgetary Institution “A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Ter-Akopian Karen A., Physician-postgraduate in Endovascular Diagnosis and Treatment, Federal State Budgetary Institution “A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4621-6689

Antonova Arina M., Resident, Department of Ultrasound Diagnostics, Federal State Budgetary Institution “A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-1770-311X

Petrosian Karen V., PhD, MD, Head of the Department of X-ray Surgical Diagnostics and Treatment of Heart and Vascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3370-0295

Вклад авторов в статью

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

ДГМ – 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PKV – 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. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 1999 Mar 15;83(6):897-902. doi: 10.1016/s0002-9149(98)01064-9. Erratum in: Am J Cardiol 1999 Nov 1;84(9):1143. PMID: 10190406.

2. Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB, Castelli WP, Anderson SJ, Levy D, McNamara PM, Stokes J 3rd, Kannel WB, Feinleib M. Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: the Framingham Study. Am Heart J. 1983 Sep;106(3):571-6. doi: 10.1016/0002-8703(83)90704-4. PMID: 6881031.

3. Enríquez-Sarano M, Schaff H, Orszulak T, et al. Mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: a quantitative clinical study. Circulation. 2003;108(2):149-155. doi:10.1161/01.CIR.0000083831.17708.25.

4. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, Whitlow PL, Rinaldi MJ, Grayburn P, Mack MJ, Mauri L, McCarthy PM, Feldman T. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 15;64(2):172-81. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.062. PMID: 25011722.

5. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation Jean-François Obadia 1, David Messika-Zeitoun et al. N Engl J Med . 2018 Dec 13;379(24):2297-2306. doi: 10.1056

6. Stone GW, Abraham WT, Lindenfeld J, Kar S, Grayburn PA, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Asch FM, Mack MJ; COAPT Investigators. Five-Year Follow-up after Transcatheter Repair of Secondary Mitral Regurgitation. N Engl J Med. 2023 Jun 1;388(22):2037-2048. doi: 10.1056/NEJMoa2300213. Epub 2023 Mar 5. PMID: 36876756.

7. FDA IFU; FDA S-Supplement MitraClip Clip Delivery System – Summary of Safety and Effectiveness Data (PMA P100009) https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100009c.pdf

8. Katz WE, Conrad Smith AJ, Crock FW, Cavalcante JL. Echocardiographic evaluation and guidance for MitraClip procedure. Cardiovasc Diagn Ther. 2017 Dec;7(6):616-632. doi: 10.21037/cdt.2017.07.04. PMID: 29302467; PMCID: PMC5752829.

9. Hausleiter J, Stocker TJ, Adamo M, Karam N, Swaans MJ, Praz F. Mitral valve transcatheter edge-to-edge repair. EuroIntervention. 2023 Jan 23;18(12):957-976. doi: 10.4244/EIJ-D-22-00725. PMID: 36688459; PMCID: PMC9869401.

10. von Bardeleben RS, Mahoney P, Morse MA, et al. 1-year outcomes with fourth-generation mitral valve transcatheter edge-to-edge repair from the EXPAND G4 study. J Am Coll Cardiol Intv. 2023;Epub ahead of print.

11. Kato Y, Okada A, Amaki M, Nishimura K, Kanzaki H, Kataoka Y, Miyamoto K, Hamatani Y, Amano M, Takahama H, Hasegawa T, Kusano K, Fujita T, Kobayashi J, Yasuda S, Izumi C. Three-dimensional echocardiography for predicting mitral stenosis after MitraClip for functional mitral regurgitation. J Echocardiogr. 2022 Sep;20(3):151-158. doi: 10.1007/s12574-022-00564-x. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35084686.

12. Hussein, A, Waggoner, T. Transcatheter Edge-to-Edge Repair in Small Mitral Valve Area: Overcoming Anatomical Constraints. J Am Coll Cardiol Case Rep. 2025 Sep, 30 (27) . https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2025.105134

13. Mushiake K, Kubo S, Ono S, Maruo T, Nishiura N, Osakada K, Kadota K, Yamamoto M, Saji M, Asami M, Enta Y, Nakashima M, Shirai S, Izumo M, Mizuno S, Watanabe Y, Amaki M, Kodama K, Yamaguchi J, Izumi Y, Naganuma T, Bota H, Ohno Y, Yamawaki M, Ueno H, Mizutani K, Otsuka T, Hayashida K; OCEAN-Mitral Investigators. Association of Baseline Mitral Valve Area With Procedural and Clinical Outcomes of Mitral Transcatheter Edge-to-Edge Repair: Insights From the OCEAN-Mitral Registry. Circ Cardiovasc Interv. 2024 Dec;17(12):e014420. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.124.014420. Epub 2024 Dec 17. PMID: 39689186.

14. Enta Y, Saigan M, Munehisa Y, Ichikawa S, Yoshiyama K, Kosuga M, Maeda M, Teng Y, Satomi N, Kobayashi Y, Nakashima M, Toki Y, Miyasaka M, Hayatsu Y, Tada N. Unavoidable Iatrogenic Mitral Stenosis Following Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With Current Devices. JACC Cardiovasc Interv. 2025 Feb 10;18(3):395-397. doi: 10.1016/j.jcin.2024.10.033. Epub 2024 Dec 18. PMID: 39708012.

REFERENCES

1. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 1999 Mar 15;83(6):897-902. doi: 10.1016/s0002-9149(98)01064-9. Erratum in: Am J Cardiol 1999 Nov 1;84(9):1143. PMID: 10190406.

2. Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB, Castelli WP, Anderson SJ, Levy D, McNamara PM, Stokes J 3rd, Kannel WB, Feinleib M. Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: the Framingham Study. Am Heart J. 1983 Sep;106(3):571-6. doi: 10.1016/0002-8703(83)90704-4. PMID: 6881031.

3. Enríquez-Sarano M, Schaff H, Orszulak T, et al. Mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: a quantitative clinical study. Circulation. 2003;108(2):149-155. doi:10.1161/01.CIR.0000083831.17708.25.

4. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, Whitlow PL, Rinaldi MJ, Grayburn P, Mack MJ, Mauri L, McCarthy PM, Feldman T. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 15;64(2):172-81. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.062. PMID: 25011722.

5. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation Jean-François Obadia 1, David Messika-Zeitoun et al. N Engl J Med . 2018 Dec 13;379(24):2297-2306. doi: 10.1056

6. Stone GW, Abraham WT, Lindenfeld J, Kar S, Grayburn PA, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Asch FM, Mack MJ; COAPT Investigators. Five-Year Follow-up after Transcatheter Repair of Secondary Mitral Regurgitation. N Engl J Med. 2023 Jun 1;388(22):2037-2048. doi: 10.1056/NEJMoa2300213. Epub 2023 Mar 5. PMID: 36876756.

7. FDA IFU; FDA S-Supplement MitraClip Clip Delivery System – Summary of Safety and Effectiveness Data (PMA P100009) https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100009c.pdf

8. Katz WE, Conrad Smith AJ, Crock FW, Cavalcante JL. Echocardiographic evaluation and guidance for MitraClip procedure. Cardiovasc Diagn Ther. 2017 Dec;7(6):616-632. doi: 10.21037/cdt.2017.07.04. PMID: 29302467; PMCID: PMC5752829.

9. Hausleiter J, Stocker TJ, Adamo M, Karam N, Swaans MJ, Praz F. Mitral valve transcatheter edge-to-edge repair. EuroIntervention. 2023 Jan 23;18(12):957-976. doi: 10.4244/EIJ-D-22-00725. PMID: 36688459; PMCID: PMC9869401.

10. von Bardeleben RS, Mahoney P, Morse MA, et al. 1-year outcomes with fourth-generation mitral valve transcatheter edge-to-edge repair from the EXPAND G4 study. J Am Coll Cardiol Intv. 2023;Epub ahead of print.

11. Kato Y, Okada A, Amaki M, Nishimura K, Kanzaki H, Kataoka Y, Miyamoto K, Hamatani Y, Amano M, Takahama H, Hasegawa T, Kusano K, Fujita T, Kobayashi J, Yasuda S, Izumi C. Three-dimensional echocardiography for predicting mitral stenosis after MitraClip for functional mitral regurgitation. J Echocardiogr. 2022 Sep;20(3):151-158. doi: 10.1007/s12574-022-00564-x. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35084686.

12. Hussein, A, Waggoner, T. Transcatheter Edge-to-Edge Repair in Small Mitral Valve Area: Overcoming Anatomical Constraints. J Am Coll Cardiol Case Rep. 2025 Sep, 30 (27) . https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2025.105134

13. Mushiake K, Kubo S, Ono S, Maruo T, Nishiura N, Osakada K, Kadota K, Yamamoto M, Saji M, Asami M, Enta Y, Nakashima M, Shirai S, Izumo M, Mizuno S, Watanabe Y, Amaki M, Kodama K, Yamaguchi J, Izumi Y, Naganuma T, Bota H, Ohno Y, Yamawaki M, Ueno H, Mizutani K, Otsuka T, Hayashida K; OCEAN-Mitral Investigators. Association of Baseline Mitral Valve Area With Procedural and Clinical Outcomes of Mitral Transcatheter Edge-to-Edge Repair: Insights From the OCEAN-Mitral Registry. Circ Cardiovasc Interv. 2024 Dec;17(12):e014420. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.124.014420. Epub 2024 Dec 17. PMID: 39689186.

14. Enta Y, Saigan M, Munehisa Y, Ichikawa S, Yoshiyama K, Kosuga M, Maeda M, Teng Y, Satomi N, Kobayashi Y, Nakashima M, Toki Y, Miyasaka M, Hayatsu Y, Tada N. Unavoidable Iatrogenic Mitral Stenosis Following Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With Current Devices. JACC Cardiovasc Interv. 2025 Feb 10;18(3):395-397. doi: 10.1016/j.jcin.2024.10.033. Epub 2024 Dec 18. PMID: 39708012.

Для цитирования: *Голухова Е.З., Дадабаев Г.М., Сагымбаев Б.А., Сливнева И.В., Мироненко М.Ю., Тер-Акопян К.А., Антонова А.М., Петросян К.В. Оценка эффективности транскатетерного клипирования митрального клапана по типу «край-в-край» у пациентов с «узким» фиброзным кольцом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 165-179. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-165-179*

To cite: *Golukhova E.Z., Dadabayev G.M., Sagymbayev B.A., Slivneva I.V., Mironenko M.Yu., Ter-Akopian K.A., Antonova A.M., Petrosian K.V. Efficacy of transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in patients with a 'narrow' fibrous annulus. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 165-179. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-165-179*

УДК 616.15-007.64 : 616.8-009.1
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-180-186

ONLINE

АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПОДВИЖНОСТИ И РАВНОВЕСИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНЫМ РАСШИРЕНИЕМ ВЕН

Н. Кашьяп[1, 2], Д. Нагарвал[1], Д.К. Сахаран[1], Н. Вьяс[3]

[1] Университет НИМС в Раджастане, Джайпур, Раджастхан, Индия; [2] Университет Галготиас, Большая Нойда, Уттар-Прадеш, Индия; [3] Университет УЭМ, Джайпур, Раджастхан, Индия

Основные положения

• Венозная недостаточность может существенно ограничивать функции нижних конечностей. Однако влияние варикозного расширения вен на функциональную мобильность и равновесие изучено недостаточно – это создает пробел в понимании полной картины заболевания.

• Нарушения мобильности и равновесия снижают качество жизни пациентов. Ограничения в повседневной активности затрудняют выполнение бытовых задач, снижают социальную активность и могут приводить к психологической дезадаптации.

Актуальность	Венозная недостаточность, являющаяся распространенным проявлением варикозного расширения вен (ВВ), часто влияет на функции нижних конечностей, однако ее влияние на функциональную подвижность и равновесие остается недостаточно изученным. Функциональные ограничения и нарушения равновесия могут экспоненциально увеличивать риск падений и, следовательно, снижать качество жизни, особенно при прогрессировании венозной недостаточности.
Цель	Оценить функциональную подвижность, мышечную силу и дефицит равновесия у пациентов с ВВ с различными клинико-этиологическими, анатомо-патофизиологическими показателями (CEAP) с использованием теста Time up and go (TUG), шкалы баланса Берга (BBS) и мануального мышечного тестирования (MMT).
Материалы и методы	Было проведено пилотное исследование, в котором приняли участие 15 человек с клиническим диагнозом VV. Участники были распределены по категориям в соответствии с рекомендациями CEAP и оценены с помощью TUG, BBS и MMT. Затем собранные данные были проанализированы для определения корреляции между стадиями CEAP и функциональными показателями.
Результаты	Собранные данные показали, что участники с более высоким уровнем CEAP продемонстрировали значительно более длительное время подтягивания, более низкие оценки BBS и MMT. По сравнению с теми, кто получил низкие оценки по классификации CEAP. Результат указывает на явную тенденцию к ухудшению функциональной подвижности, равновесия и мышечной силы на фоне прогрессирующей венозной недостаточности.
Заключение	Полученные статистические данные подтверждают тесную взаимосвязь между классификацией CEAP и функциональным ухудшением у пациентов с ВВ. Раннее и оперативное выявление нарушений функциональной подвижности и баланса крайне важно для своевременной помощи, предотвращения падений и улучшения результатов лечения пациентов.

Ключевые слова Варикозное расширение вен • Функциональная подвижность • Равновесие • Подвижность

Поступила в редакцию: *14.09.2025;* ***поступила после доработки:*** *06.11.2025;* ***принята к печати:*** *11.12.2025*

Для корреспонденции: *Кашьяп Неха, nehabcip1121@gmail.com*
Corresponding author: *Kashyap Neha, nehabcip1121@gmail.com*

ANALYZING FUNCTIONAL MOBILITY AND BALANCE DEFICIENCIES IN VARICOSE VEIN PATIENTS

N. Kashyap[1, 2], D. Nagarwal[1], D.K. Saharan1, N. Vyas[3]

[1] NIMS University Rajasthan, Jaipur, Rajasthan, India; [2] Galgotias University, Greater Noida, Uttar Pradesh, India; [3] UEM University, Jaipur, Rajasthan, India

Highlights

• Venous insufficiency can significantly limit the functions of the lower extremities. However, the effect of varicose veins on functional mobility and balance has not been sufficiently studied, which creates a gap in understanding the full picture of the disease.

• Impaired mobility and balance reduce the quality of life of patients. Restrictions in daily activity make it difficult to perform household tasks, reduce social activity, and can lead to psychological maladaptation.

Background	Venous insufficiency being a common manifestation of varicose vein (VV) frequently negotiate the lower extremity functions yet their influence on functional mobility and balance remains underexplored. Functional limitations and balance disorders may exponentially increase the risk of fall and hence, reducing quality of life, particularly when the venous deficiency progresses.
Aim	To evaluate functional mobility, muscle strength and balance deficit in VV patients with different Clinical-Etiological-Anatomical-Pathophysiological (CEAP) scoring using Time up and go test (TUG), Berg Balance scale (BBS) and manual muscle testing (MMT) scores.
Methods	A pilot study with 15 participants clinically diagnosed with VV was carried out. Participants were categorised according to CEAP guidelines and assessed using TUG, BBS and MMT. Data collected was then analysed to determine the correlation between CEAP stages and functional performance parameters.
Results	Data collected showed that participants with higher CEAP demonstrated substantially prolonged TUG time, reduced BBS and MMT grades. As compared to those scoring low on CEAP classifications. The result indicates a strong visible trend of deteriorating functional mobility, balance, and muscle strength with progressing venous insufficiency.
Conclusion	Statistical data obtained proves a strong connotation between CEAP classification and functional deterioration in VV patients in terms. Early and prompt identification of functional mobility and balance debits is imperative for opportune assistance, fall prevention, and improving patient outcomes.
Keywords	Varicose vein • Functional mobility • Balance • Mobility

***Received:** 14.09.2025; **received in revised form:** 06.11.2025; **accepted:** 11.12.2025*

Список сокращений

VV – varicose vein
CEAP – Clinical-Etiological-Anatomical-Pathophysiological
BBS – Berg Balance score
TUG – Time up and go test
MMT – Manual Muscle Testing
CVI – chronic venous insufficiency

Introduction

"What begins as a seemingly harmless web of twisted veins can silently unravel a patient's ability to stand, move, and maintain balance with confidence".

Varicose vein (VV), a consequence of chronic venous insufficiency (CVI) is habitually regarded as more of a cosmetic concern neglecting its clinical presentation of pain, leg heaviness, oedema, fatigue and skin changes [1]. These features progresses to more serious concerns like mobility impairment and balance deficits. Globally the burden of VV is substantial and developing country like India are countersigning an augmented prevalence due to demographic shifts, occupational arrangements and lifestyle transitions [2]. The Clinical-Etiological-Anatomical-Pathophysiological (CEAP) classification provides a standardized structure for staging the severity of venous disorders, aiding diagnosis and

management [3]. Numerous text is available about pathophysiology and management but impact of VV on functional mobility and balance remains unmapped especially with CEAP classification correlation.

Evidences indicate that chronic venous disorders leads to lower limb dysfunction including altered perception, declining muscle strength, balance deficits which potentially accentuates risk of fall and impairs quality of life [4, 5]. Functional mobility tests like Berg balance score (BBS) and Time up and go test (TUG) provide a quantitative measure to functional deficits and validated in varied populations [6–8]. Manual muscle testing (MMT) helps assess the ability of muscle to generate power enough to perform functional activities, hence, it also serves as a vital parameter in evaluation of balance and functional activities. Although these parameters can be easily assessed and used, there's a paucity of literature correlating these parameters across CEAP classifications in VV patients.

The present study aims to address this gap by methodically gauging functional mobility, balance and muscle strength in VV patients across CEAP stages. This study seeks to provide maiden insights into the relationship between VV severity and functional performance by correlating TUG, BBS, and MMT scores with CEAP classifications.

Methods

Participants

Fifteen adults aged between 40–70 years of age, both male and female, were recruited for this pilot study from the outpatient vascular department of a tertiary care hospital in 2024 (July to November). All participants self-reported that they were in good general health (i.e., medically stable, no frequent back pain, no severe visual impairment, no severe arthritis, no history of stroke with residual weakness, no history of fainting, no ulcer in lower limb) and had no muscular or neurological disorders that would affect balance or functional performance. All participants were clinically diagnosed with VV based on duplex ultrasonography and clinical examination. All participants had CEAP scoring of C2 and above. All participants provided informed consent, and the study adhered to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki (Table 1).

Protocol

All participants underwent assessment session including administration of special standardized tests (TUG, BBS and MMT). Each participant was classified as per CEAP criteria, based on clinical signs, aetiology, pathophysiology and anatomical distribution as per guidelines.

TUG: participants were made to sit on chair with armrest, stand up and walk 3 meters, come back and sit down. Time and distance recorded and documented.

BBS: It's a 14-item scale used to assess static and dynamic balance. Participants were scored on BBS to check for balance alterations.

MMT: Participants were tested using MRC scale for manual muscle testing on major muscle groups (hip flexors, extensors, abductors, adductors, knee flexors and extensors, ankle dorsiflexors and plantar flexors) and grades were documented.

Data Analysis

Descriptive and inferential statistical analysis was done to evaluate the relationship between CEAP classification and functional performance parameters like BBS, MMT and TUG scores.

Continuous variables were summarized via standard deviation and mean, whereas categorical variables fall risk were analysed using percentage and frequencies. Shapiro wilk test and appropriate parametric and non-parametric tests were used. Regression analysis was performed to evaluate predictive relationships using SPSS with $p < 0.05$.

Table 1. Descriptive characteristics of study participants (n = 15)

Variable	Mean ± SD/n (%)	Range
Age (years)	56.4 ± 8.4	46–68
Gender	Male: 8 (53%) Female: 7 (47%)	–

Results

Fifteen participants aged 40–70 years (mean age: 56.4 ± 7.9 years; 46–68 years), both male and female, diagnosed with VV, were recruited for this pilot study. The majority of patients (60%) were classified as CEAP C4 (Severe), while 33% were classified as C2 (Mild) and one patient (7%) as C3 (Moderate). Functional mobility, balance, and muscle strength were evaluated via the TUG, BBS, and MMT scores, respectively.

The mean BBS score was 47.0 ± 5.9, indicating a moderate level of balance function across the sample. The mean TUG time was 12.3 ± 2.9 seconds, with individual times ranging from 8.1 to 17.4 seconds. Notably, 40% of participants (6 out of 15) were classified as high fall risk based on clinical judgement, and this risk was predominantly observed in patients with C4 CEAP classification (Table 2).

A multiple linear regression analysis was piloted

Table 2. Descriptive statistics of Functional Mobility Tests

Variable	Mean ± SD	Range	n (%)
Age (yrs)	56.4 ± 7.9	46–68	–
BBS Score (0–56)	47.0 ± 5.9	37–55	–
TUG Time (sec)	12.3 ± 2.9	8.13–17.42	–
MMT Score (0–5)	3.7 ± 0.6	3–5	–
CEAP Classification	–	–	C2 (Mild): 5 (33%) C3 (Moderate): 1 (7%) C4 (Severe): 9 (60%)

to inspect the relationship between BBS and MMT scores in predicting TUG performance. The model accounted for approximately 33% of the variance in TUG times (R^2 = 0.330), although this did not accomplish arithmetical significance (p = 0.091). The BBS score exhibited a negative trend with TUG times (β = –0.250, p = 0.057), representing that better balance performance was concomitant with faster mobility, although the effect was marginally non-significant. The MMT score did not significantly predict TUG times (β = –1.12, p = 0.338).

In comparisons between groups, there were no significant differences in functional scores among CEAP categories. In particular, TUG time showed no significant differences between groups with mild (C2) and severe cases (C4) (t = –0.35, p = 0.732), and ANOVA tests for BBS and TUG across the CEAP stages were not significant either (p = 0.211 and p = 0.855, respectively). Although not statistically significant, the descriptive trends indicated that patients with C4 classification had longer TUG times and lower BBS scores, suggestive of functional decline with increasing severity of venous insufficiency.

Despite a small sample size, logistic regression analysis of fall risk confirmed perfect model classification within this pilot dataset, achieving 100% accuracy, with both precision and recall values of 1.00 for both low- and high-risk categories. Although such interpretation could be mildly diluting owing to small dataset.

A moderately adverse relationship between BBS and TUG scores can be seen in Figure 1, indicative of faster mobility being associated with better balance.

Figure 2 indicates a trend of deteriorating MMT scores with swelling CEAP severity.

Figure 3 highlights that among C4 patients, high fall risk was predominantly clustered. The distribution of TUG times, as shown in Figure 4, illustrates that the majority of participants had TUG times between 10 and 14 seconds, with outliers observed in patients with higher CEAP classifications. The correlation matrix (Figure 5) exposes a moderate negative correlation between BBS and TUG scores (r = –0.57), a fragile negative correlation between MMT and TUG (r = –0.22), and a moderate positive correlation between BBS and MMT (r = 0.48).

Discussion

The purpose of this pilot study was to investigate the association between functional performance measures, including TUG, BBS and MMT, and the CEAP classification in patients with VV. Although there were no statistically significant differences in TUG-, BBS- or MMT-scores between patients with CEAP

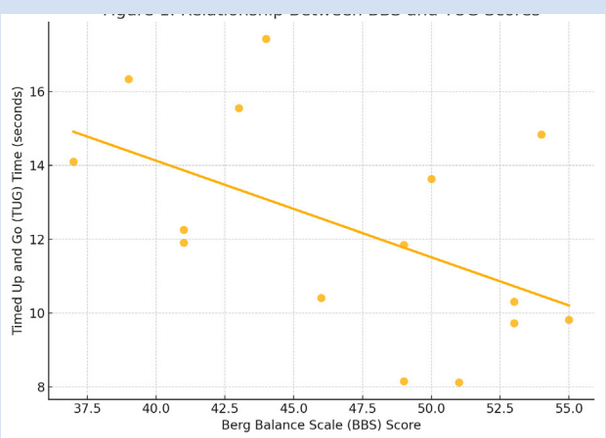


Figure 1. Relationship between BBS and TUG scores

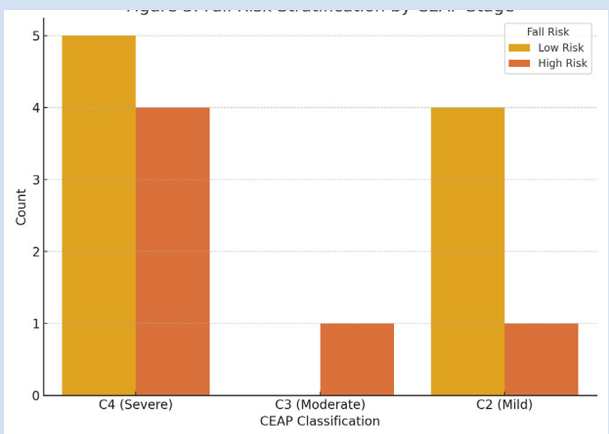


Figure 3. Fall Risk Stratification across CEAP classification

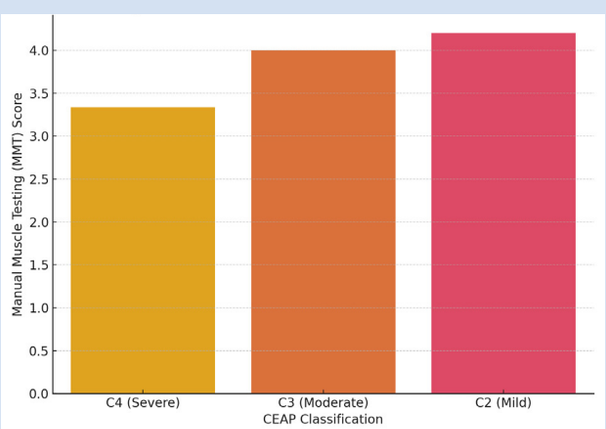


Figure 2. MMT scores across CEAP scores

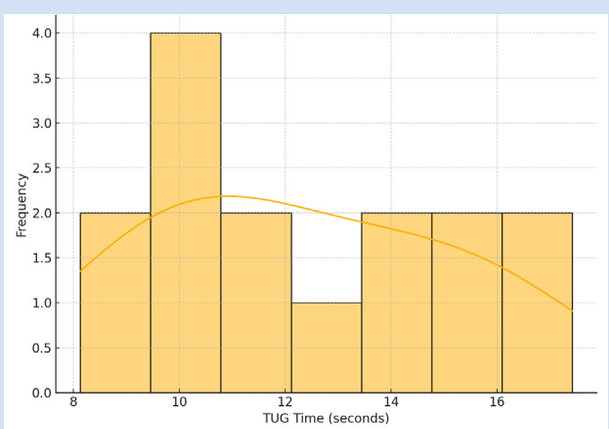


Figure 4. TUG Time distribution

stage 2–3, and 4–5–6 in this study, the difference was evident in descriptive terms, when the progression in clinical stage of the venous disease correlated with a poorer functional mobility and balance. These data highlight an apparent disconnect in the current approach to management of VV patients, where the focus on clinical practice appears to be on cosmetic and haemodynamic outcomes, with functional impairment and its potential impact on quality of life and risk of falls being largely ignored.

VV is considered mainly as a cosmetic concern rather than a functionally limiting disorder. Emerging research has demonstrated that CVI has a significant effect on lower extremity function, muscular performance, and proprioception. Numerous studies have reported that individuals with advanced CVI have decreased plantar flexor strength and altered gait patterns, which may also be associated with venous hypertension and structural vein changes that cause neuromuscular fatigue and postural instability [9–11]. A similar trend was observed in our study, where participants with CEAP C4 status had longer TUG time, lower BBS scores, and slightly lower MMT scores. Our results support the importance of physical impairment as an important contributor toward Health related quality of life (HRQoL) impairment among the CEAP C4 [although statistically nonsignificant in our study (likely due to the low number)] participants. This trend indicates a deterioration of functional mobility and the balance with progression of the disease. Balance and mobility impairment in venous disease might occur via diverse pathomechanisms, including venous hypertension, chronic inflammation, microvascular dysfunction, and muscle pump failure. In a study by Lucas et al (2012) it was seen that not only proximal and distal muscle strength get affected in vascular disorders, but endurance also declines as disease progresses [12].

Elif Sakızlı et al. conducted a similar study in Turkey, in 2021, wherein they recruited 51 individuals

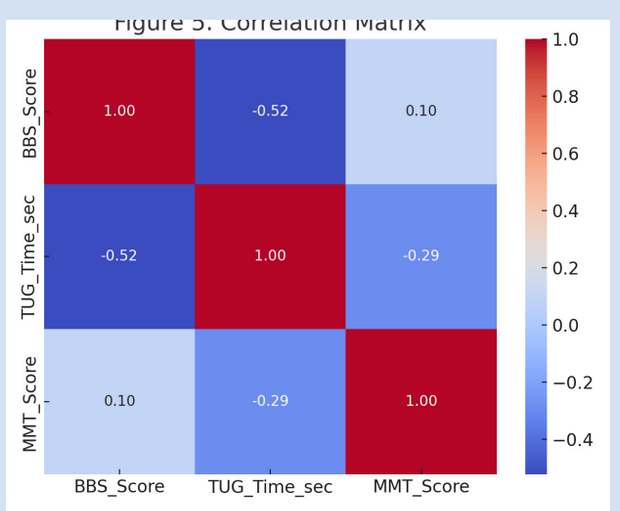


Figure 5. Correlation Matrix

with CVI and assessed their visual analogue scale, exercise capacity by 6-minute walk test and their level of physical activity by International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) and found that 6-minute walk test and distance walked was significantly decreased in CVI population [13]. Similar results were presented by Whesley Tanor et al in their systematic review and meta-analysis, Health related quality of life (HRQoL) was worse in physical domains in patients with severe CVI (higher CEAP) in comparison to mild cases (lesser CEAP) [14]. Although, few studies have assessed functional limitations but still there's a huge lacuna when it comes to functional deficits in VV patients as many ignore this aspect out of convenience and many studies have been inconclusive due to lack of samples [15, 16].

The correlation matrix of our study emphasized a moderate inverse relationship between BBS and TUG scores ($r = –0.57$), supporting the concept that balance and functional mobility are unified constructs. This aligns with Shumway-Cook et al. (2000), who established that poor balance scores are predictive of slower mobility and high fall risk. Our logistic regression model, though using a small dataset, achieved perfect classification of fall risk, suggesting that simple functional assessments like TUG and BBS may be powerful tools for ascertaining at-risk individuals in the VV population.

In the face of mounting evidence of functional impairments in VV patients, the existing clinical approach remains profoundly prejudiced to aesthetic concerns. CEAP classification and duplex ultrasonography dominate diagnostic protocols, with clinical consideration often centered on venous reflux patterns and cosmetic correction via sclerotherapy, ablation, or surgery. Functional valuations – such as TUG, BBS, and MMT – are seldom integrated into routine evaluations, causing an underestimation of the true impression of VV in patients. This aesthetic-centric model often leads to missed opportunities for early intervention, particularly in patients with mild or moderate CEAP classifications who may already be experiencing subtle declines in balance and mobility. This study has been an eye-opener to the real-world penalties borne by VV patients. Decreased physical activity, declining quality of life, and increased fall risk are experienced by VV patients on a routine basis, yet they fail to make up for our regular assessment. VVs are not merely an aesthetic concern, but functional decline may start early in life in the course of venous disease.

The descriptive trends in our study, higher TUG times, poorer BBS scores, and increased fall risk in CEAP C4 patients, highlight the need for larger, powered research to corroborate these findings, as small sample size restricts generalizability. To provide a comprehensive picture of the burden

of the condition, future research should use a multidimensional evaluation paradigm that includes functional metrics in addition to CEAP staging, duplex imaging, and patient-reported outcomes. Additionally, as supplements to conventional venous treatments, therapies that focus on strength, mobility, and balance, like neuromuscular re-education, balancing training, and supervised exercise therapy, should be investigated. In addition to enhancing quality of life, addressing functional impairments may lower the chance of falls, which is a crucial consequence for an aging population.

Conclusion

In conclusion, this study highlights a neglected dimension in the care of VV patients: functional mobility, balance, and fall risk. Although CEAP classification remains a valuable tool for staging disease severity, it fails to capture the functional burden of VV. Incorporating simple, validated assessment tools such as TUG, BBS, and MMT into clinical work-up could enable earlier identification of at-risk individuals, inform targeted interventions, and ultimately shift the focus from cosmetic outcomes to comprehensive patient care.

Limitations

1. Small sample size
2. Longitudinal changes in parameters are not seen due to cross sectional study design.
3. Absence of a control group dilutes the results.
4. Basic functional parameters were chosen for this study; more advanced parameters like gait kinematics, endurance, and proprioception should be considered in future research.
5. Participants were recruited from a single hospital.

Conflict of Interest

Kashyap N. declares no conflict of interest. Nagarwal D. declares no conflict of interest. Saharan D.K. declares no conflict of interest. Vyas N. declares no conflict of interest.

Funding

The authors claim no funding for the study.

Author Information Form

Kashyap N., PhD Scholar, NIMS College of Physiotherapy and Occupational Therapy, NIMS University Rajasthan, Jaipur, Rajasthan, India; Assistant Professor, SAHS, Galgotias University, Greater Noida, Uttar Pradesh, India; **ORCID** 0000-0001-8323-3659

Nagarwal D., Associate Professor, Department of Cardiology, NIMS Hospital, NIMS University Rajasthan, Jaipur, Rajasthan, India

Saharan D.K., Principal, NIMS College of Physiotherapy and Occupational Therapy, NIMS University Rajasthan, Jaipur, Rajasthan, India

Vyas N., Associate Professor, School of Physiotherapy, University of Engineering & Management, Jaipur, Rajasthan, India

Author Contribution Statement

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

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

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

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

REFERENCES

1. Rai, R., & Jindal, R. (2017). Epidemiological study of varicose veins in a peripheral tertiary care hospital. International Surgery Journal, 4(4), 1244–1248.

2. Shankar, D. K., et al. (2014). Prevalence of varicose veins in adults: A cross-sectional study. International Journal of Research in Medical Sciences, 2(3), 950–954.

3. Eklof, B., Rutherford, R. B., Bergan, J. J., Carpentier, P. H., Gloviczki, P., Kistner, R. L., ... & Wakefield, T. W. (2004). Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. Journal of Vascular Surgery, 40(6), 1248–1252

4. Kahn, S. R., M'Lan, C. E., & Lamping, D. L. (2014). Relationship between clinical severity and quality of life in patients with chronic venous disease: Results from an international cohort study. Journal of Vascular Surgery, 59(3), 730–738.

5. Zuj, K. A., Prince, C. N., Hughson, R. L., & Shoemaker, J. K. (2017). Cerebrovascular responses to orthostatic stress in young and older adults. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 312(3), H497–H504

6. Berg, K., Wood-Dauphinee, S., Williams, J. I., & Maki, B. (1992). Measuring balance in the elderly: Validation of an instrument. Canadian Journal of Public Health, 83(Suppl 2), S7–S11.

7. Hislop, H. J., Avers, D., & Brown, M. (2014). Daniels and Worthingham's Muscle Testing: Techniques of Manual Examination. Elsevier Health Sciences.

8. Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": A test of basic functional mobility for frail elderly persons. Journal of the American Geriatrics Society, 39(2), 142–148.

9. Cetin C, Serbest MO, Ercan S, Yavuz T, Erdogan A. An evaluation of the lower extremity muscle strength of patients with chronic venous insufficiency. Phlebology. 2016 Apr;31(3):203-8. doi: 10.1177/0268355515577323. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25769839.

10. Ercan S, Çetin C, Yavuz T, Demir HM, Atalay YB.

Effects of isokinetic calf muscle exercise program on muscle strength and venous function in patients with chronic venous insufficiency. Phlebology. 2018 May;33(4):261-266. doi: 10.1177/0268355517695401. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28954574.

11. Panny M, Ammer K, Kundi M, Katzenschlager R, Hirschl M. Severity of chronic venous disorders and its relationship to the calf muscle pump. Vasa. 2009 May;38(2):171-6. doi: 10.1024/0301-1526.38.2.171. PMID: 19588306.

12. Câmara LC, Ritti-Dias RM, Menêses AL, D'Andréa Greve JM, Filho WJ, Santarém JM, Forjaz CL, Puech-Leão P, Wolosker N. Isokinetic strength and endurance in proximal and distal muscles in patients with peripheral artery disease. Ann Vasc Surg. 2012 Nov;26(8):1114-9. doi: 10.1016/j.avsg.2012.03.012. Epub 2012 Aug 28. PMID: 22951062.

13. Erdal ES, Demirgüç A, Kabalcı M, Demirtaş H. Evaluation of physical activity level and exercise capacity in patients with varicose veins and chronic venous insufficiency. Phlebology. 2021 Sep;36(8):636-643. doi: 10.1177/02683555211002339. Epub 2021 Mar 21. PMID: 33745365.

14. Silva WT, Ávila MR, de Oliveira LFF, de Souza IN, de Almeida ILGI, Madureira FP, Lacerda ACR, Mendonça VA, Pereira DAG, Lima VP, Figueiredo PHS, Costa HS. Differences in health-related quality of life in patients with mild and severe chronic venous insufficiency: A systematic review and meta-analysis. J Vasc Nurs. 2021 Dec;39(4):126-133. doi: 10.1016/j.jvn.2021.09.002. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34865723.

15. Nepomuceno de Souza I, Fernandes de Oliveira LF, Geraldo Izalino de Almeida IL, Ávila MR, Silva WT, Trede Filho RG, Pereira DAG, de Oliveira LFL, Lima VP, Scheidt Figueiredo PH, Costa HS. Impairments in ankle range of motion, dorsi and plantar flexors muscle strength and gait speed in patients with chronic venous disorders: A systematic review and meta-analysis. Phlebology. 2022 Aug;37(7):496-506. doi: 10.1177/02683555221094642. Epub 2022 May 4. PMID: 35506743.

16. Martín Jiménez A, Ortega Nieto C, Lista S, Santos-Lozano A, Figueroa A, Sánchez Jiménez E, Bermejo Gil BM, Menéndez Alegre H. Effectiveness of the different components of complex decongestive therapy in patients with chronic venous insufficiency: A systematic review. Phlebology. 2025 Apr 3:2683555251333000. doi: 10.1177/02683555251333000. Epub ahead of print. PMID: 40180589.

Для цитирования: *Кашьяп Н., Нагарвал Д., Сахаран Д.К., Вьяс Н. Анализ нарушений функциональной подвижности и равновесия у пациентов с варикозным расширением вен. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 180-186. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-180-186*

To cite: *Kashyap N., Nagarwal D., Saharan D.K., Vyas N. Analyzing functional mobility and balance deficiencies in varicose vein patients. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 180-186. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-180-186*

УДК 616-092.6
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-187-205
ONLINE

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНЫХ АРТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ НА ОСНОВАНИИ МУЛЬТИОМИКСНЫХ ДАННЫХ

В.Е. Маркова[1], Д.К. Шишкова[1], А.Д. Степанов[1], А.В. Фролов[1], Е.С. Изотова[1], Ю.О. Юрьева[1], А.И. Лазебная[1], Е.А. Репкин[2], М.Р. Кабилов[3], А.Е. Тупикин[3], А.Г. Кутихин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ), Университетская набережная, 7–9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034; [3] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), проспект академика Лаврентьева, 8, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

• Маркерами эндотелиального фенотипа с наиболее высоким уровнем содержания в секретоме и внутриклеточном протеоме интактных ЭК-КА и ЭК-ВГА являются vWF, EPCR/CD201, MCAM/CD146, ICAM2/CD102, VE-кадгерин/CDH5/CD144 и PECAM1/CD31, при этом две трети маркеров эндотелиального фенотипа (около 30 из 45) выделяются в микроокружение ЭК даже в интактном состоянии.

• Интактные ЭК обладают относительно низкой базальной провоспалительной активностью, однако обладают высоким потенциалом патологической активации при воздействии соответствующих стимулов вследствие многообразия экспрессируемых генов индуцибельных цитокинов, а также высокой скорости выделения данных провоспалительных молекул в микроокружение после их синтеза внутри клетки.

• Высокая доля выделяемых белков эндотелиальной базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса от синтезируемых подтверждает принципиальную важность ЭК для формирования и динамической регуляции качественного и количественного состава данных структур.

Цель	Провести объективный биоинформатический анализ молекулярного фенотипа интактных эндотелиальных клеток атерочувствительной коронарной артерии (ЭК-КА) и эндотелиальных клеток атерорезистентной внутренней грудной артерии (ЭК-ВГА).
Материалы и методы	Выполнено полнотранскриптомное секвенирование лизата ЭК-КА и ЭК-ВГА и ультравысокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией лизата и культуральной среды от ЭК-КА и ЭК-ВГА. В качестве метрики генной экспрессии было установлено среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений. В качестве метрики белковой экспрессии была установлена площадь хроматографических пиков, по которым осуществляли идентификацию обнаруженных белков в образцах. Анализ биоинформатических категорий в транскриптомных и протеомных данных проводили с использованием баз данных Gene Ontology и Reactome.
Результаты	Маркерами эндотелиального фенотипа с наиболее высоким уровнем содержания в секретоме и внутриклеточном протеоме интактных ЭК артерий были vWF, EPCR/CD201, MCAM/CD146, ICAM2/CD102, VE-кадгерин/CDH5/CD144 и PECAM1/CD31, при этом 30 из 45 маркеров эндотелиального фенотипа выделялись в микроокружение ЭК даже в интактном состоянии. Большинство эндотелиальных молекул клеточной адгезии обладали низкой базальной экспрессией и являлись индуцибельными (ICAM1, NRCAM, ALCAM, SELE, VCAM1). Хотя ЭК артерий экспрессировали около 40 генов цитокинов, лишь около 10 из них синтезировались в относительно значимых количествах (включая MIF, PTX3, CSF1, CCL2, CCL14, IL-8/CXCL8 и CXCL1).

Для корреспонденции: *Виктория Евгеньевна Маркова, marvika97@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Victoria E. Markova, marvika97@gmail.com; address: 6, Academician L.S. Barbarash Boulevard, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

	ЭК характеризовались высокой экспрессией и выделением практически всех компонентов базальной мембраны (около 20), а также значительного количества компонентов внеклеточного матрикса (около 65). В культуральной среде от ЭК детектировали около 50 ангиогенных и около 65 гемостатических молекул. Большее количество транскрибируемых генов и синтезируемых белков вазодилатационных сигнальных путей в сравнении с вазоконстрикционными указывало на более активное участие интактных ЭК в вазодилатации. При анализе указанных функциональных классов отмечалась согласованность экспрессии большинства молекул на уровне транскриптома, протеома и секретома.
Заключение	Полученные данные свидетельствуют о высокой базальной биоактивности ЭК в контексте поддержания ими ангиогенеза, гемостаза, синтеза компонентов эндотелиальной базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса, а также о низкой базальной провоспалительной активности ЭК в сочетании с высоким потенциалом их патологической активации при воздействии соответствующих стимулов.

Ключевые слова Эндотелиальные клетки • Коронарная артерия • Внутренняя грудная артерия • Физиологический фенотип • Маркеры эндотелиального фенотипа • Базальная мембрана • Провоспалительные цитокины

Поступила в редакцию: *01.03.2026;* ***поступила после доработки:*** *27.03.2026;* ***принята к печати:*** *14.04.2026*

BIOINFORMATIC, MULTI-OMICS ANALYSIS OF INTACT ARTERIAL ENDOTHELIAL CELLS

V.E. Markova[1], D.K. Shishkova[1], A.D. Stepanov[1], A.V. Frolov[1], E.S. Izotova[1], Yu.O. Yurieva[1], A.I. Lazebnaya[1], E.A. Repkin[2], M.R. Kabilov[3], A.E. Tupikin[3], A.G. Kutikhin[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Academician L.S. Barbarash Boulevard, Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Saint Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034; [3] Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8 Akademika Lavrentieva Avenue, Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

• The most expressed endothelial phenotype markers are vWF, EPCR/CD201, MCAM/CD146, ICAM2/CD102, VE-cadherin/CDH5/CD144, and PECAM1/CD31; two-thirds of endothelial phenotype markers (30/45) are released into the extracellular space even without any stimulation.

• Intact endothelial cells exhibit low basal pro-inflammatory activity, yet having a high potential for pathological activation in response to appropriate stimuli due to the broad expression of inducible cytokine genes and because of rapid secretion of these molecules into the microenvironment.

• The high proportion of secreted proteins composing endothelial basement membrane and subendothelial extracellular matrix relative to the total amount synthesized confirms the pivotal role of endothelial cells in the formation of these histological structures.

Aim	To perform an unbiased bioinformatic analysis of the molecular phenotype of intact endothelial cells derived from the atherosusceptible coronary artery (HCAEC) and the atheroresistant internal mammary artery (HITAEC).
Methods	Lysates of HCAEC and HITAEC were analyzed by whole transcriptome sequencing (RNA-seq) and ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS). Conditioned medium from HCAEC and HITAEC was also analyzed by UHPLC-MS/MS. Mean transcripts per million was used as the metric of gene expression, whilst protein expression was quantified based on chromatographic peak areas. Bioinformatic analysis of transcriptomic and proteomic data was performed using the Gene Ontology and Reactome databases.

Results	The most highly expressed endothelial phenotype markers in secretome and intracellular proteome of intact arterial ECs were vWF, EPCR/CD201, MCAM/CD146, ICAM2/CD102, VE-cadherin/CDH5/CD144, and PECAM1/CD31. Notably, 30 out of 45 endothelial phenotype markers were released into the extracellular microenvironment even without pathological activation. Most endothelial cell adhesion molecules exhibited low basal expression and were inducible (ICAM1, NRCAM, ALCAM, SELE, VCAM1). Although arterial ECs expressed approximately 40 cytokine genes, only about 10 were synthesized and released at relatively significant levels (including MIF, PTX3, CSF1, CCL2, CCL14, IL-8/CXCL8, and CXCL1). ECs demonstrated high expression and secretion of almost all basement membrane components (approximately 20), as well as a substantial number of extracellular matrix components (approximately 65). Approximately 50 angiogenic and 65 hemostatic molecules were detected in the conditioned media of ECs. Higher number of transcribed genes and synthesized proteins involved in vasodilatory pathways compared to vasoconstrictive pathways indicated a more prominent role of intact ECs in vasodilation.
Conclusion	Intact ECs have high basal bioactivity in maintaining angiogenesis, hemostasis, and the synthesis of endothelial basement membrane and subendothelial extracellular matrix components. Albeit intact ECs exhibit low basal pro-inflammatory activity, they have a high potential for pathological activation in response to the respective stimuli.
Keywords	Endothelial cells • Coronary artery • Internal thoracic artery • Physiological phenotype • Endothelial phenotype markers • Basement membrane • Pro-inflammatory cytokines

Received: *01.03.2026;* ***received in revised form:*** *27.03.2026;* ***accepted:*** *14.04.2026*

Список сокращений

ВГА – внутренняя грудная артерия
КА – коронарная артерия
УВЭЖХ-МС/МС – ультравысокоэффективная жидкостная хроматография, совмещенная с тандемной масс-спектрометрией
ЭК – эндотелиальные клетки
NO – оксид азота

Введение

Эндотелиальные клетки (ЭК) являются ключевым компонентом гомеостаза сердечно-сосудистой системы, формируя полупроницаемый барьер между циркулирующей кровью и биологическими тканями, обеспечивая атромбогенность течения крови по сосудам, регулируя артериальное давление путем выделения широкого спектра вазоконстрикторов и вазодилататоров, обеспечивая ветвление новых кровеносных сосудов из уже имеющихся и поддерживая иммунный ответ посредством базальной секреции ряда провоспалительных цитокинов [1, 2]. Каждая из этих функций реализуется посредством экспрессии различных функциональных классов молекул – белками межэндотелиальных контактов (плотных – окклюдин, клаудины и молекулы семейств JAM и ZO, адгезивных – кадгерины, и щелевых – коннексины) и контактов ЭК с базальной мембраной (интегрины), белками сигнальных путей гемостаза, вазоактивными медиаторами, белками сигнальных путей ангиогенеза и провоспалительными цитокинами [3–5]. Соответственно, классификация молекул эндотелия по структурным и функциональным признакам является необходимым условием для системного изучения протекающих в ЭК процессов. Не менее важным является анализ относительных уровней экспрессии молекул внутри одного функционального класса [1–5]. Некоторые из функциональных классов эндотелиальных молекул характеризуются конститутивной экспрессией (в частности, маркеры эндотелиального фенотипа), поскольку они совершенно необходимы для нормального функционирования эндотелия [6, 7]. Другие – к примеру, индуцибельные молекулы клеточной адгезии – в норме экспрессируются лишь в минимальных количествах, однако их синтез резко усиливается при провоспалительной активации эндотелия [6, 7]. Такое ранжирование позволяет отличать физиологическое состояние ЭК от патологического, а также использовать некоторые из этих молекул в качестве патофизиологически и клинически релевантных маркеров дисфункции эндотелия.

Использование высокопроизводительных методов исследования – в частности, полнотранскриптомного секвенирования и ультравысокоэф-

фективной жидкостной хроматографии, совмещенной с тандемной масс-спектрометрией (УВЭЖХ-МС/МС) – позволяет провести объективный анализ молекулярного фенотипа ЭК, открывая возможности для создания соответствующего молекулярного атласа. Преимуществом применения полнотранскриптомного секвенирования является абсолютное покрытие всех экспрессируемых генов и некодирующих РНК, что является существенным преимуществом при анализе молекулярной эволюции. При этом на практике уровень экспрессии генов не всегда напрямую отражает уровень экспрессии соответствующих белков, что ограничивает функциональную интерпретацию данных и требует использования протеомного профилирования. УВЭЖХ-МС/МС, в свою очередь, позволяет детектировать лишь ограниченное количество белков (до 4 000), однако эти данные надежно отражают текущее функциональное состояние клетки вследствие того, что именно белок является основной сигнальной молекулой в биохимии клетки. Кроме того, УВЭЖХ-МС/МС позволяет анализировать не только лизат клеток, но и их секретом (совокупность молекул, выделяемых ими в микроокружение). Сочетанное применение данных методов обеспечивает высокую чувствительность и специфичность при определении молекулярного фенотипа ЭК. В контексте физиологии эндотелия особый интерес представляет анализ молекулярного профиля ЭК коронарной артерии (ЭК-КА) и ЭК внутренней грудной артерии (ЭК-ВГА), первая из которых чувствительна, а вторая – устойчива к развитию атеросклероза [8]. Мультиомиксный анализ лизатов ЭК-КА и ЭК-ВГА выявил лишь ограниченную молекулярную гетерогенность между данными типами ЭК [9]; сокультивирование ЭК-КА и ЭК-ВГА улучшало эндотелиальный гомеостаз в сравнении с сокультивированием ЭК-КА с эндотелиальными клетками большой подкожной вены, что также свидетельствует о сопоставимости их молекулярного профиля и возможности его сочетанного анализа без избыточной стратификации [10, 11].

Исследование молекулярного фенотипа интактных ЭК с использованием высокопроизводительных (омиксных) методов является обязательной предпосылкой для аналогичного объективного анализа дисфункциональных ЭК и поиска релевантных молекулярных мишеней для эндотелиопротективной терапии [12–15]. Кроме того, анализ молекулярного фенотипа ЭК в физиологическом состоянии необходим для последующего сопоставления с фенотипами стареющих ЭК на последовательных пассажах с учетом растущей актуальности изучения молекулярных закономерностей физиологического и патологического старения ЭК и вклада данного процесса в развитие дисфункции эндотелия [16–24]. В частности, старение ЭК приводит к нарушению барьерной функции и к провоспалительной активации эндотелия легких и головного мозга [16, 17], а также к нарушению ангиогенной функции ЭК [18]. Идентификация различий между молекулярными фенотипами интактных и стареющих ЭК может объяснить вклад последних в развитие хронического низкоинтенсивного системного воспаления, артериальной гипертензии, нарушений микроциркуляции, атеросклероза и тромбоза поверхностных и глубоких вен, а также содействовать расшифровке молекулярных основ сниженной устойчивости ЭК к системным метаболическим нарушениям (дислипидемии, гипергликемии, уремии и азотемии) [19–21]. Следует отметить, что объективное молекулярное фенотипирование ЭК требует применения высокопроизводительных (омиксных) методов анализа.

С целью анализа молекулярного фенотипа интактных первичных ЭК-КА и ЭК-ВГА в интактном состоянии были выполнены полнотранскриптомное секвенирование и УВЭЖХ-МС/МС, для анализа протеома и секретома. Проведенное мультиомиксное исследование позволило сопоставить результаты анализа генной экспрессии (транскриптома), экспрессии белков внутри ЭК (внутриклеточного протеома) и качественного и количественного состава белков, выделяемого ЭК в микроокружение (их секретома). Исследование ставило перед собой решение следующих задач: 1) выделение функциональных классов молекул, важных для нормального функционирования ЭК, для их последующей оценки при биоинформатическом анализе; 2) проведение биоинформатического анализа данных полнотранскриптомного секвенирования ЭК-КА и ЭК-ВГА для определения экспрессии генов, кодирующих молекулы вышеуказанных функциональных классов; 3) проведение биоинформатического анализа данных протеомного профилирования ЭК-КА и ЭК-ВГА для определения экспрессии белков вышеуказанных функциональных классов в лизате и в микроокружении ЭК.

Материалы и методы

Культивирование ЭК-КА и ЭК-ВГА

Первичные культуры ЭК-КА (300K-05a, Cell Applications) и ЭК-ВГА (308K-05a, Cell Applications) культивировали во флаконах T-75 (708003, Wuxi NEST Biotechnology) в питательной среде EndoBoost (EB1, AppScience Products) до достижения конфлюэнтности. Пассажирование ЭК-КА и ЭК-ВГА осуществляли с использованием раствора трипсина (0,25%) и этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,53 ммоль/л) с солями Хэнкса без кальция и магния (трипсин-ЭДТА, П043п, ПанЭко) для открепления ЭК от культурального пластика и с применением 10% фетальной бычьей сыворотки (1.1.6.1, Биолот) для ингибирования трипсина по-

сле получения суспензии ЭК. Дальнейшее культивирование ЭК-КА и ЭК-ВГА в 6-луночных планшетах (703001, Wuxi NEST Biotechnology), флаконах T-25 (079025, Biologix Plastic) или флаконах T-75 (07-8075, Biologix Plastic) также осуществляли в среде EndoBoost до достижения конфлюэнтности (≈ 0,5 × 10^6 клеток на лунку 6-луночного планшета, ≈ 1 × 10^6 клеток на флакон T-25 и ≈ 3 × 10^6 клеток на флакон T-75). Непосредственно перед сбором РНК и белка ЭК-КА и ЭК-ВГА дважды промывали теплым (≈ 37 °C) раствором фосфатно-солевого буфера по Дульбекко без кальция и магния с pH = 7.4 (1.2.4.7, Биолот), после чего среду EndoBoost заменяли на бессывороточную среду EndoLife (EL1, AppScience Products). Визуальное наблюдение за культурами ЭК осуществляли посредством фазово-контрастной микроскопии (AxioObserver. Z1, Carl Zeiss). Культивирование ЭК-КА и ЭК-ВГА осуществляли в параллели.

Для выделения РНК и белка с целью выполнения полнотранскриптомного секвенирования и УВЭЖХ-МС/МС конфлюэнтные (≈ 0,5 × 10^6 клеток на лунку 6-луночного планшета) культуры ЭК-КА и ЭК-ВГА (для выделения РНК: n = 4 для каждого типа ЭК, всего n = 8; для выделения белка из лизата ЭК: n = 9 для каждого типа ЭК, всего n = 18; для выделения белка из культуральной среды от ЭК: n = 5 для каждого типа ЭК, всего n = 10) инкубировали в среде EndoLife в течение 24 часов. Визуальное наблюдение за культурами ЭК осуществляли посредством фазово-контрастной микроскопии. После завершения инкубации среду центрифугировали при 220 × g для осаждения клеток, аликвотировали, центрифугировали при 2 000 × g для осаждения клеточного дебриса, переносили в пробирки с предварительной гидрофобной обработкой для низкого связывания белка и замораживали при −80 °C.

Полнотранскриптомное секвенирование (RNA-seq)

Для проведения полнотранскриптомного секвенирования ЭК-КА и ЭК-ВГА лизировали тризолом (15596018, Thermo Fisher Scientific) с последующим выделением РНК при помощи соответствующего набора реагентов (12183016, Thermo Fisher Scientific) с сопутствующей обработкой ДНКазой (DNASE70, Sigma-Aldrich). Контроль качества РНК осуществляли с помощью соответствующего набора реагентов (5067-1513, Agilent Technologies) на приборе Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies) по индексу целостности РНК. Оценку количества выделенной РНК проводили на спектрофотометре для микрообъемов (NanoDrop 2000, Thermo Scientific) и флюориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific). Для 1 мкг выделенной РНК проводили деплецию рРНК посредством соответствующего набора реагентов (037.96, Lexogen) с дальнейшим конструированием ДНК-библиотек при помощи соответствующего набора реагентов (042.96, Lexogen). Для каждого образца РНК использовали определенный баркод. Качество полученных ДНК-библиотек анализировали с помощью соответствующего набора реагентов (5067-4626, Agilent Technologies) на приборе Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies). Концентрацию ДНК-библиотек определяли с помощью количественной полимеразной цепной реакции с детекцией результата в реальном времени (CFX96 Touch, Bio-Rad). Далее ДНК-библиотеки смешивали эквимолярно и проводили высокопроизводительное секвенирование с длиной парно-концевых прочтений 2 × 125 нуклеотидов (HiSeq 2000, Illumina). Полученные прочтения фильтровали по качеству (QV > 20), длине (> 20) и удаляли адаптерные последовательности с помощью программы TrimGalore (версия 0.4.4, Babraham Bioinformatics). После фильтрации среднее количество прочтений превышало 10 × 10^6. Картирование прочтений на геном человека (hg38) с аннотацией Ensembl (v.38.93) проводили в программе CLC Genomics Workbench 11.0 (Qiagen) при дефолтных параметрах картирования.

Ультравысокоэффективная жидкостная хроматография, совмещенная с тандемной масс-спектрометрией (УФЭЖХ-МС/МС)

Для УВЭЖХ-МС/МС ЭК-КА и ЭК-ВГА лизировали RIPA-буфером (89901, Thermo Fisher Scientific) с коктейлем ингибиторов протеаз и фосфатаз (78444, Thermo Fisher Scientific) в соответствии с протоколом производителя. Для очистки от компонентов RIPA-буфера проводили осаждение белка. Пробы инкубировали в течение часа при –20 °C в четырех объёмах ацетона (650501, Sigma-Aldrich), после чего центрифугировали при 13 000 × g в течение 15 минут при 4 °C (Microfuge 20R, Beckman Coulter). Осадок ресуспендировали в 250 мкл ледяного ацетона (650501, Sigma-Aldrich) и инкубировали в течение 15 минут при –20 °C. Далее проводили повторное центрифугирование (13 000 × g в течение 15 минут при 4 °C) с последующим удалением надосадка. Для полного удаления ацетона пробирки сушили на воздухе в течение 5–10 минут. Осажденный белок ресуспендировали в мочевине (8 моль/л, U5128, Sigma-Aldrich), разведенной в бикарбонате аммония (50 ммоль/л, 09830, Sigma-Aldrich), и инкубировали в течение 20 минут на льду, после чего образцы подвергали ультразвуковой обработке в ледяной ванне (Сапфир) в течение 15 минут и инкубировали еще 10 минут на льду при периодическом перемешивании.

Для исследований образцы выравнивали по общему количеству белка. Измерение концентрации белка проводили соответствующим набором (25102, Lumiprobe) на флюориметре Qubit 4 (Thermo Fisher

Scientific) согласно протоколу производителя. Образцы белка (15 мкг) инкубировали с дитиотреитолом (5 ммоль/л, D0632, Sigma-Aldrich) в течение 1 часа при 37 °C с последующей инкубацией в 2-йодацетамиде (15 ммоль/л, I1149, Sigma-Aldrich) в течение 30 минут при комнатной температуре без доступа света. Далее образцы разводили в 7 объемах бикарбоната аммония (50 ммоль/л), добавляли 300 нг трипсина (соотношение трипсина к белку 1:50, VA9000, Promega) и инкубировали в течение 16 часов при 37 °C. Затем пептиды замораживали при −80 °C на 1 час и обессоливали при помощи хроматографических наконечников (Tips-RPS-M. T2.200.96, Affinisep) в соответствии с инструкцией производителя, используя метанол (1880092500, Sigma-Aldrich), ацетонитрил (1000291000, Sigma-Aldrich) и муравьиную кислоту в концентрации 0,1% (33015, Sigma-Aldrich). Обессоленные пептиды высушивали при помощи вакуумного центрифужного концентратора (HyperVAC-LITE, Gyrozen) в течение 3 часов и растворяли в 20 мкл муравьиной кислоты в концентрации 0,1% (1000291000, Sigma-Aldrich) для последующего протеомного анализа. Растворенные пептиды далее анализировали при помощи безметочного протеомного профилирования, выполняемого посредством УВЭЖХ-МС/МС с ионной подвижностью (≈ 500 нг пептидов на каждый образец).

Хроматографическое разделение проводили на нанопоточном хроматографе nanoElute (Bruker) с трэп-колонкой 5 мм (174500, Thermo Fisher Scientific) и хроматографической колонкой (Bruker Fifteen, C18 ReproSil AQ, 150 × 0,75 мм, 1.9 мкм, 120 Å; Bruker) в градиенте вода/ацетонитрил в присутствии 0,1% муравьиной кислоты при температуре 50 °C со скоростью потока 400–500 нл/мин (фаза A – вода с 0,1% муравьиной кислотой, фаза B – ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой). До загрузки каждого образца колонку промывали ее 4 объемами. В качестве хроматографического детектора использовали электроспрейный орбитрап-времяпролетный масс-спектрометр высокого разрешения с ячейкой измерения ионной подвижности timsTOF Pro (Bruker). Масс-спектрометр использовали в PASEF-режиме положительной полярности дата-зависимой тандемной масс-спектрометрии с временем PASEF-цикла 0,5 секунды. Молекулы с ионной подвижностью от 0.85 до 1.30 1/K0 аккумулировали в ячейке измерения ионной подвижности, после чего поочередно передавали в квадруполь-времяпролетный масс-спектрометр, синхронизованный с ячейкой измерения ионной подвижности, где проходила фрагментация наиболее обильных ионов в режиме автоматической тандемной масс-спектрометрии (МС/МС). Для фрагментации использовали ионы не менее чем с двумя зарядами в диапазоне m/z от 100 до 1800.

Биоинформатический анализ

Статистический анализ и визуализацию транскриптомных данных проводили с использованием языка программирования R (версия 4.3.2) в интегрированной среде разработки RStudio (версия 2025.09.0). Общее количество идентифицированных генов составило 18310. В качестве метрики генной экспрессии в ЭК было установлено среднее значение количества транскриптов на миллион прочтений (transcripts per million, TPM).

Протеомные (масс-спектрометрические) данные обрабатывали с использованием программного обеспечения PEAKS Studio Xpro (Bioinformatics Solutions). Идентификацию белков проводили с использованием программ FragPipe (версия 21.1), MSFragger (версия 4.1), IonQuant (версия 1.10.27) и Philosopher (версия 5.1.0) с использованием операционной системы Windows 10 с версией Java 11.0.9.1 и архитектурой AMD64. Поиск проводили в соответствии с базовым техпроцессом (LFQ-MBR DDA) с калибровкой и оптимизацией параметров. Идентификацию проводили с использованием базы данных SwissProt (загружена 10.08.2024; 20,468 белков), отфильтрованной по белкам человека, а также с использованием исходного списка контаминантов программы FragPipe. Для идентификации использовали спектры с качеством сборки de novo не менее 50%. Достоверными считали идентификации белков и пептидов со средней долей ложных отклонений гипотез (FDR) < 1% и < 0,1% соответственно, расчёт FDR проводили при помощи поиска по обратной базе данных. Затем из анализа были исключены белки, имеющие менее 2 уникальных пептидов. После получения информации о количестве спектров, по которым была осуществлена идентификация обнаруженных белков в разных образцах, проводили анализ полученных данных. Для визуализации протеомных данных и результатов их статистического анализа использовали библиотеку “pheatmap” (версия 1.0.13) для языка программирования R (версия 4.3.2) в интегрированной среде разработки RStudio (версия 2025.09.0).

В качестве метрики для анализа содержания белков в R была установлена площадь хроматографических пиков, по которым осуществляли идентификацию обнаруженных белков в различных образцах. Для обеспечения надлежащего качества данных использовали исключительно белки, определенные не менее чем в 70% образцов. Отсутствующие данные заполняли с использованием метода k-ближайших соседей при помощи пакета “impute” (версия 1.78.0). Общее количество всех идентифицированных белков составило 3 147 (2 986 в лизированных ЭК и 1 246 в культуральной среде от них, из которых 1085 белков детектировали и в лизированных ЭК, и в среде, 1 901 белок определяли исключительно в лизированных ЭК, а 161 белок – исключительно в среде).

Анализ биоинформатических категорий в транскриптомных и протеомных данных проводили с использованием баз данных Gene Ontology (https://geneontology.org/) и Reactome (https://reactome.org/). В рамках биоинформатического анализа дисфункции эндотелия молекулы классифицировали по следующим группам: 1) маркеры эндотелиального фенотипа (ANGPT2, ANGPTL2, BMX, BSG, CAVIN1, CAVIN2, CAVIN3, CDH5, CLDN5, CLEC14A, ECE1, EDF1, ENG, EPHB2, EPHB4, ERG, ESAM, ESM1, F11R, FLI1, GJA1, ICAM1, ICAM2, ITGA2, ITGA3, ITGA5, ITGAV, ITGB1, ITGB3, ITGB5, KDR, MCAM, NOS3, NOTCH1, NRP1, NRP2, PECAM1, PODXL, PROCR, PTPRB, STAB1, TEK, TIE1, TJP1, VWF, определенные по результатам анализа литературы); 2) прочие белки межэндотелиальных контактов ЭК с эндотелиальной базальной мембраной (интегрины), плотных межэндотелиальных контактов (окклюдин, клаудины и молекулы семейств JAM и ZO), адгезивных межэндотелиальных контактов (кадгерины) и щелевых межэндотелиальных контактов (коннексины); 3) молекулы клеточной адгезии (ALCAM, BCAM, CEACAM1, CEACAM19, CEACAM21, CERCAM, EPCAM, HEPACAM, ICAM1, ICAM2, ICAM3, ICAM4, ICAM5, L1CAM, MADCAM1, MCAM, NCAM1, NCAM2, NRCAM, PECAM1, SELE, SELL, SELP, VCAM1, определенные по результатам анализа литературы); 4) провоспалительные цитокины (интерлейкины, хемокины классов CCL и CXCL, колониестимулирующие факторы, интерфероны, лимфотоксины, фактор ингибирования миграции макрофагов, пентраксин-3, трансформирующие факторы роста, фактор некроза опухоли); 5) белки внутриклеточных провоспалительных сигнальных каскадов (рецепторы распознавания паттернов, растворимые формы рецепторов к цитокинам, лиганды и рецепторы сигнального пути фактора некроза опухоли, внутриклеточные белки провоспалительных сигнальных путей, белки сигнального пути интерферонов и белки теплового шока); 6) белки эндотелиальной базальной мембраны (GO: 0005604); 7) белки субэндотелиального внеклеточного матрикса (GO: 0062023); 8) белки сигнальных путей ангиогенеза (GO:0001525); 9) белки сигнальных путей гемостаза (GO: 0070527, GO:0030168, GO:0007596); 10) белки сигнальных путей NO (R-HSA: 202131); 11) белки сигнальных путей вазодилатации (GO:0042311); 12) белки сигнальных путей вазоконстрикции (GO:0042310). Для анализа экспрессии молекул всех функциональных групп были построены тепловые карты.

Результаты

При сравнительном анализе экспрессии маркеров эндотелиального фенотипа было выявлено восемь молекул с превалирующей экспрессией как в белковом лизате, так и в секретоме (vWF, EPCR/CD201, MCAM/CD146, ICAM2/CD102, VE-кадгерин/CDH5/CD144, PECAM1/CD31, CAVIN1 и CAVIN2, рис. 1). В секретоме ЭК было обнаружено 28 из 45 маркеров эндотелиального фенотипа, что указывает на активное выделение клетками их растворимых форм даже в интактном состоянии (рис. 1). При анализе транскриптома и протеома было выявлено аналогичное количество высокоэкспрессируемых маркеров эндотелиального фенотипа (29 и 30 соответственно), большинство из которых (24) пересекались с детектируемыми в секретоме (рис. 1). Интегринами с наиболее высоким уровнем содержания были ITGB1, ITGA5, ITGA2, ITGAV и ITGB3, из иных белков межэндотелиальных контактов – MCAM/CD146, ICAM2/CD102, VE-кадгерин/CDH5/CD144, PECAM1/CD31, F11R/JAM-A/CD321, BSG/CD147, ICAM1, ESAM, ZO-1/TJP1, PODXL и Cx43/GJA1 (рис. 1). Следует отметить устойчивую экспрессию генов транскрипционных факторов пан-эндотелиальной дифференцировки ERG и FLI1 и кодируемых ими белков (в особенности первого из них), а также стабильную, хотя и невысокую экспрессию гена и белка NOS3 (эндотелиальной NO-синтазы, рис. 1).

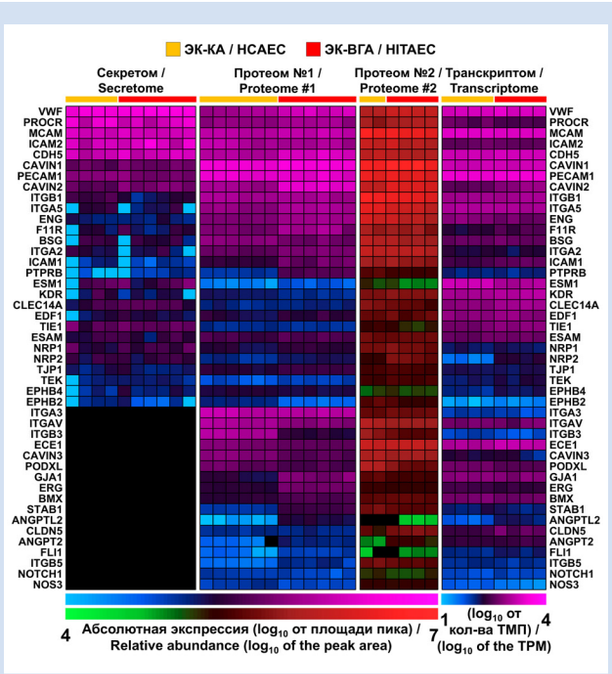


Рисунок 1. Тепловая карта, демонстрирующая экспрессию маркеров эндотелиального фенотипа в секретоме (культуральной среде), во внутриклеточном протеоме и в транскриптоме ЭК-КА и ЭК-ВГА, культивированных в бессывороточной культуральной среде EndoLife в течение 24 часов. Протеом № 1 и протеом № 2 представляют собой массивы данных из разных экспериментов, проведенных в разное время

Figure 1. Heat map demonstrating the expression of endothelial phenotype markers in secretome (cell culture supernatant), intracellular proteome, and transcriptome of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) cultured in serum-free medium for 24 hours. Proteome #1 and proteome #2 represent datasets from different experiments conducted in distinct time periods

Также в культуральной среде от ЭК наблюдались относительно высокая экспрессия ангиогенных рецепторов (KDR/VEGFR2/CD309, NRP1, NRP2), экспрессия которых на генном и белковом уровне была весьма умеренной (рис. 1). Еще менее выраженной была экспрессия ангиопоэтинового рецептора Tie-2/TEK/CD202b и мембрансвязанных эфриновых рецепторов EPHB2 и EPHB4, растворимые формы которых также детектировали в секретоме ЭК (рис. 1). Ангиопоэтины (ANGPT2 и ANGPTL2) характеризовались относительно невысокой экспрессией внутри клетки и не обнаруживались в секретоме интактных ЭК (рис. 1). Из важных маркеров эндотелиального фенотипа, стабильно выделяемых ЭК в микроокружение, можно отметить ангиогенные молекулы ESM1 и CLEC14A, белок межэндотелиальных контактов ESAM и рецептор Tie-1, модулирующий связывание Tie-2 с ангиопоэтинами (рис. 1). Несмотря на высокую экспрессию указанных четырех белков на генном уровне, во внутриклеточном протеоме высокая экспрессия отмечалась лишь для ESAM (рис. 1). Полученные результаты свидетельствуют о высокой экспрессии белков межэндотелиальных контактов, что связано с важностью ЭК для поддержания полупроницаемого барьера между системным кровотоком и тканями.

Дополнительный анализ белков межэндотелиальных контактов, не являющихся маркерами эндотелиального фенотипа, показал, что лишь 5 из них: Т-кадгерин (CDH13), ZO-2 (TJP2), мембрансвязанные ангиогенные эфрины (EFNA1, EFNB1, EFNB2) и их рецепторы (EPHA2), а также одна из субъединиц интегрина (ITGA6) синтезируются или выделяются ЭК в значительных количествах (рис. 2).

При анализе экспрессии молекул клеточной адгезии в секретоме, внутриклеточном протеоме и транскриптоме ЭК отмечался стабильно высокий уровень экспрессии MCAM/CD146, ICAM2/CD102 и PECAM1/CD31 (рис. 3). В культуральной среде от ЭК и внутри самих ЭК на генном и белковом уровне также наблюдалась экспрессия молекул ICAM1, ALCAM и NRCAM (рис. 3). В секретоме также наблюдалась стабильная, хотя и невысокая экспрессия BCAM (рис. 3). Экспрессия всех остальных молекул клеточной адгезии, включая E-селектин (SELE) и VCAM1, отмечалась исключительно на генном уровне и была невысокой (рис. 3). Экспрессия гена ICAM1 стабильно превышала экспрессию генов SELE и VCAM1, при этом экспрессия гена SELE была стабильно выше, чем гена VCAM1, что согласуется с аналогичными результатами при анализе генной экспрессии методом количественной полимеразной цепной реакции после обратной транскрипции (рис. 3). На основании этих данных было сделано заключение о том, что большинство молекул клеточной адгезии обладает низкой базальной экспрессией и являются индуцибельными (рис. 3).

На следующем этапе была проведена оценка экспрессии провоспалительных цитокинов, к которым были отнесены интерлейкины, хемокины

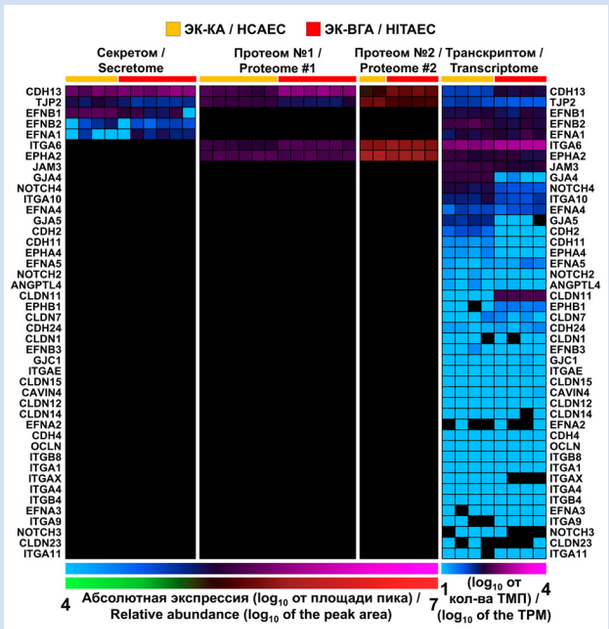


Рисунок 2. Тепловая карта, демонстрирующая экспрессию прочих белков межэндотелиальных контактов в секретоме (культуральной среде), во внутриклеточном протеоме и в транскриптоме ЭК-КА и ЭК-ВГА, культивированных в бессывороточной культуральной среде EndoLife в течение 24 часов. Протеом № 1 и протеом № 2 представляют собой массивы данных из разных экспериментов, проведенных в разное время

Figure 2. Heat map demonstrating the expression of endothelial cell junction proteins in secretome (cell culture supernatant), intracellular proteome, and transcriptome of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) cultured in serum-free medium for 24 hours. Proteome #1 and proteome #2 represent datasets from different experiments conducted in distinct time periods

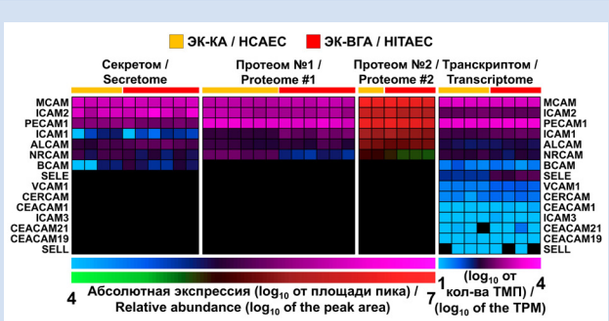


Рисунок 3. Тепловая карта, демонстрирующая экспрессию маркеров клеточной адгезии в секретоме (культуральной среде), во внутриклеточном протеоме и в транскриптоме ЭК-КА и ЭК-ВГА, культивированных в бессывороточной культуральной среде EndoLife в течение 24 часов. Протеом № 1 и протеом № 2 представляют собой массивы данных из разных экспериментов, проведенных в разное время

Figure 3. Heat map demonstrating the expression of cell adhesion proteins in secretome (cell culture supernatant), intracellular proteome, and transcriptome of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) cultured in serum-free medium for 24 hours. Proteome #1 and proteome #2 represent datasets from different experiments conducted in distinct time periods

классов CCL и CXCL, колониестимулирующие факторы, интерфероны, лимфотоксины, фактор ингибирования миграции макрофагов, пентраксин-3, трансформирующие факторы роста и фактор некроза опухоли. Исследование культуральной среды от ЭК в базальном состоянии выявило экспрессию лишь 7 провоспалительных цитокинов (MIF, PTX3, CSF1, CCL2, CCL14, IL-8/CXCL8 и CXCL1), при этом в протеоме из них детектировались лишь MIF, PTX3 и TGFB1, рис. 4). На уровне генной экспрессии отмечали экспрессию около 40 цитокинов: фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF), пентраксина-3 (PTX3), интерлейкинов (IL1A, IL7, IL12A, IL15, IL16, IL17D, IL23A, IL32, IL33), хемокинов (CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL10, CXCL11, CXCL16 и CCL2, CCL5, CCL14, CCL16, CCL20), колониестимулирующих факторов (CSF1, CSF2, CSF3), трансформирующих факторов роста (TGFB1, TGFB2 и TGFB3), лимфотоксина B (LTB) и ε-интерферона (IFNE) (рис. 4). При этом цитокины с наиболее активной экспрессией на генном уровне совпадали с детектируемыми в культуральной среде, кроме IL32, LTB и TGFB1 (рис. 4). Наиболее высокой и устойчивой экспрессией в секретоме и в протеоме обладали MIF и PTX3, на генном уровне – *MIF, PTX3, CCL2, IL32* и *LTB* (рис. 4). Содержание цитокинов в культуральной среде превышало

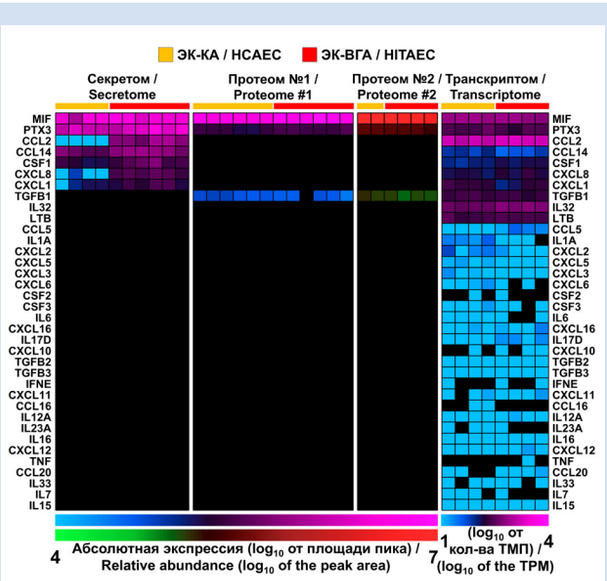


Рисунок 4. Тепловая карта, демонстрирующая экспрессию цитокинов в секретоме (культуральной среде), во внутриклеточном протеоме и в транскриптоме ЭК-КА и ЭК-ВГА, культивированных в бессывороточной культуральной среде EndoLife в течение 24 часов. Протеом № 1 и протеом № 2 представляют собой массивы данных из разных экспериментов, проведенных в разное время

Figure 4. Heat map demonstrating the expression of cytokines in secretome (cell culture supernatant), intracellular proteome, and transcriptome of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) cultured in serum-free medium for 24 hours. Proteome #1 and proteome #2 represent datasets from different experiments conducted in distinct time periods

таковое в лизате ЭК, что согласуется с ранее полученными методом дот-блоттинга данными и гипотезой о том, что скорость выделения цитокинов в микроокружение и системный кровоток после их синтеза является достаточно высокой (рис. 4). Представленные результаты свидетельствуют об относительно низкой базальной провоспалительной активности ЭК, которая повышается лишь при воздействии соответствующих стимулов, вызывающих развитие патологической активации эндотелия. Тем не менее, ЭК характеризуются многообразием транскрибируемых генов цитокинов, что позволяет предположить их в качестве скрытого резервуара развития системного воспаления (что наблюдается у пациентов с COVID-19).

Далее был проведен анализ экспрессии белков внутриклеточных провоспалительных сигнальных каскадов, к которым были отнесены рецепторы распознавания паттернов, растворимые формы рецепторов к цитокинам, лиганды и рецепторы сигнального пути TNF, внутриклеточные белки провоспалительных сигнальных путей, белки сигнального пути интерферонов и белки теплового шока. В соответствии с небольшим числом выделяемых цитокинов, количество синтезируемых и выделяемых молекул этого функционального класса было невелико и составило 7 в секретоме (в том числе 6 белков теплового шока – HSP90AA1, HSPE1, HSPD1, HSPA4 и HSPH1) и 13 во внутриклеточном протеоме (включая HSPA13 и HSPA4L, рис. 5).

В соответствии с жизненно важной ролью эндотелиальной базальной мембраны ЭК характеризовались высокой экспрессией практически всех ее компонентов: остеонектина (SPARC), перлекана (HSPG2), фибронектина (FN1), субъединиц ламинина (LAMC1, LAMB1, LAMB2, LAMA4, LAMA5), нидогена-1 (NID1), субъединиц коллагена IV типа (COL4A1 и COL4A2), агрина (AGRN), гомолога лизилоксидазы (LOXL2), фибриллина-1 (FBN1), а также кальций-связывающего мембрансвязанного белка аннексина A2 (ANXA2, рис. 6). Наиболее высоким содержанием в секретоме характеризовались аннексин A2, остеонектин, перлекан, фибронектин и субъединицы ламинина, а также гомолог лизилоксидазы (LOXL2, рис. 6). Ранги экспрессии различных компонентов эндотелиальной базальной мембраны в значительной степени совпадали между секретомом, протеомом и транскриптомом, однако в секретоме и транскриптоме наиболее высокой экспрессией отличались остеонектин и перлекан, а в протеоме – аннексин A2 (рис. 6). Следует отметить высокую долю выделяемых белков эндотелиальной базальной мембраны от всех синтезируемых (рис. 6), что подтверждает принципиальную важность ЭК для формирования и динамической регуляции качественного и количественного состава эндотелиальной базальной мембраны. Ве-

роятнее всего, физиологически это связано с отсутствием иных клеточных популяций вблизи эндотелиальной базальной мембраны в сколько-нибудь существенных количествах. Полученные результаты указывали на высокий синтетический потенциал ЭК, имеющий потенциально важное значение для тканевой инженерии, поскольку формирование базальной мембраны является обязательным условием для надлежащей адгезии ЭК и адекватного ангиогенеза, не сопровождающегося избыточной проницаемостью новообразованных капилляров. Можно предположить, что оценка культур первичных ЭК в отношении активности ими синтеза компонентов эндотелиальной базальной мембраны может коррелировать с успешностью эндотелизации и васкуляризации при их применении в тканеинженерных конструкциях.

По аналогии с активным синтезом белков эндотелиальной базальной мембраны, интактные ЭК синтезировали и выделяли в культуральную среду значительное количество компонентов субэндотелиального внеклеточного матрикса (≈ 65, рис. 7). Наиболее активного выделяемые белки субэндотелиального внеклеточного матрикса совпадали с наиболее активно формируемыми внутри клетки и наиболее активно транскрибируемыми (LGALS1, PSAP, THBS1, VWF, SERPINE1, EFEMP1, IGFBP7, CTSB, CALR, рис. 7). Из выделяемых в микроокружение белков субэндотелиального внеклеточного матрикса следует выделить: 1) белки, способствующие гемостазу: тромбоспондин-1 (THBS1), фактор фон Виллебранда (VWF), ингибитор активатора плазминогена (SERPINE1), мультимерин-1 (MMRN1); 2) молекулярные шапероны: кальретикулин (CALR), белки теплового шока (HSP90AA1, HSP90B1, HSP47/SERPINH1), кластерин (CLU); 3) матрикс-деградирующие ферменты: катепсин B (CTSB), катепсин C (CTSC), катепсин D (CTSD), катепсин Z (CTSZ), матриксная металлопротеиназа 2 (MMP2); 4) ингибиторы матрикс-деградирующих ферментов: (TIMP1 и TIMP2), серпины (SERPINB1, SERPINB6, SERPINB8, SERPINB9), цистатин B (CSTB); 5) плейотропные матриклеточные белки: галектин-1 (LGALS1), галектин-3 (LGALS3), бигликан (BGN), соединительнотканный фактор роста (CCN2/CTGF), CCN1, SPOCK1, TINAGL1, EFEMP1, IGFBP7; 6) сшивающие молекулы (TGM2, PLOD1, PLOD3) (рис. 7). Из синтезируемых, но не выделяемых в значительных количествах молекул можно отметить кальций-связывающие (ANXA4,

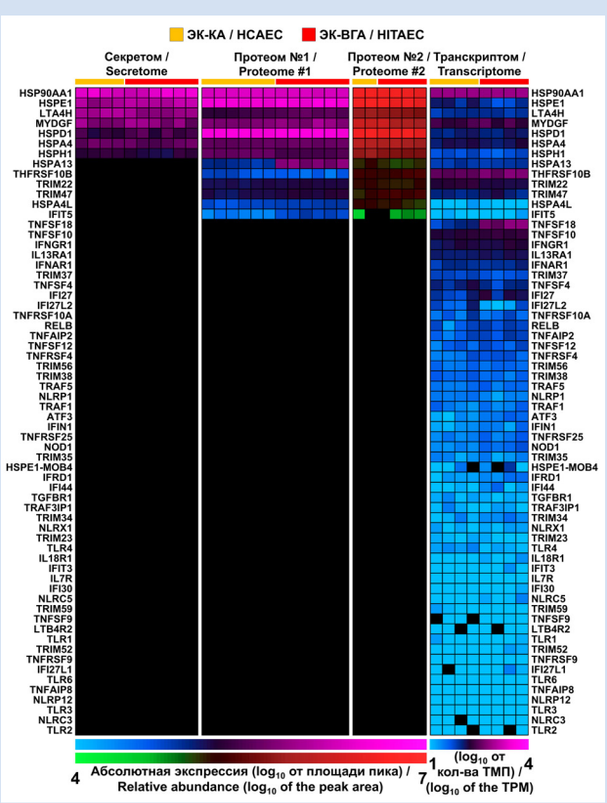


Рисунок 5. Тепловая карта, демонстрирующая экспрессию белков внутриклеточных провоспалительных сигнальных каскадов в секретоме (культуральной среде), во внутриклеточном протеоме и в транскриптоме ЭК-КА и ЭК-ВГА, культивированных в бессывороточной культуральной среде EndoLife в течение 24 часов. Протеом № 1 и протеом № 2 представляют собой массивы данных из разных экспериментов, проведенных в разное время

Figure 5. Heat map demonstrating the expression of intracellular pro-inflammatory proteins in secretome (cell culture supernatant), intracellular proteome, and transcriptome of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) cultured in serum-free medium for 24 hours. Proteome #1 and proteome #2 represent datasets from different experiments conducted in distinct time periods

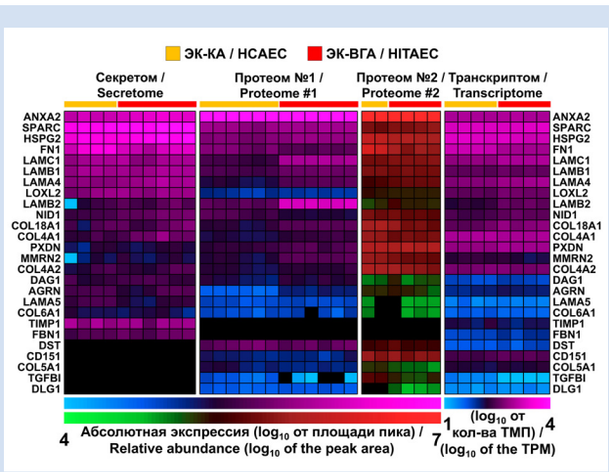


Рисунок 6. Тепловая карта, демонстрирующая экспрессию белков эндотелиальной базальной мембраны в секретоме (культуральной среде), во внутриклеточном протеоме и в транскриптоме ЭК-КА и ЭК-ВГА, культивированных в бессывороточной культуральной среде EndoLife в течение 24 часов. Протеом № 1 и протеом № 2 представляют собой массивы данных из разных экспериментов, проведенных в разное время

Figure 6. Heat map demonstrating the expression of endothelial basement membrane proteins in secretome (cell culture supernatant), intracellular proteome, and transcriptome of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) cultured in serum-free medium for 24 hours. Proteome #1 and proteome #2 represent datasets from different experiments conducted in distinct time periods

ANXA7, ANXA11, MGP, рис. 7). Также следует отметить высокую активность синтеза и выделения компонентов субэндотелиального внеклеточного матрикса на белковом уровне на фоне относительно умеренной транскрипции большинства из них (рис. 7). По аналогии с эндотелиальной базальной мембраной, среди белков субэндотелиального внеклеточного матрикса отмечалась высокая доля выделяемых белков от всех синтезируемых (рис. 7).

Полученные данные свидетельствовали о важной роли ЭК в формировании и динамическом регулировании качественного и количественного состава субэндотелиального внеклеточного матрикса, а не только эндотелиальной базальной мембраны. Физиологическим объяснением этого, как и в случае с белками эндотелиальной базальной мембраны, может служить несущественное присутствие иных клеточных популяций в районе субэндотелиального внеклеточного матрикса (за исключением небольшого количества резидентных макрофагов и фибробластов). В совокупности активный синтез ЭК компонентов эндотелиальной базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса свидетельствует о важности секреторной роли ЭК внутри сосудистой стенки (при формировании интимы), а не только в контексте молекул, выделяемых ими в системный кровоток.

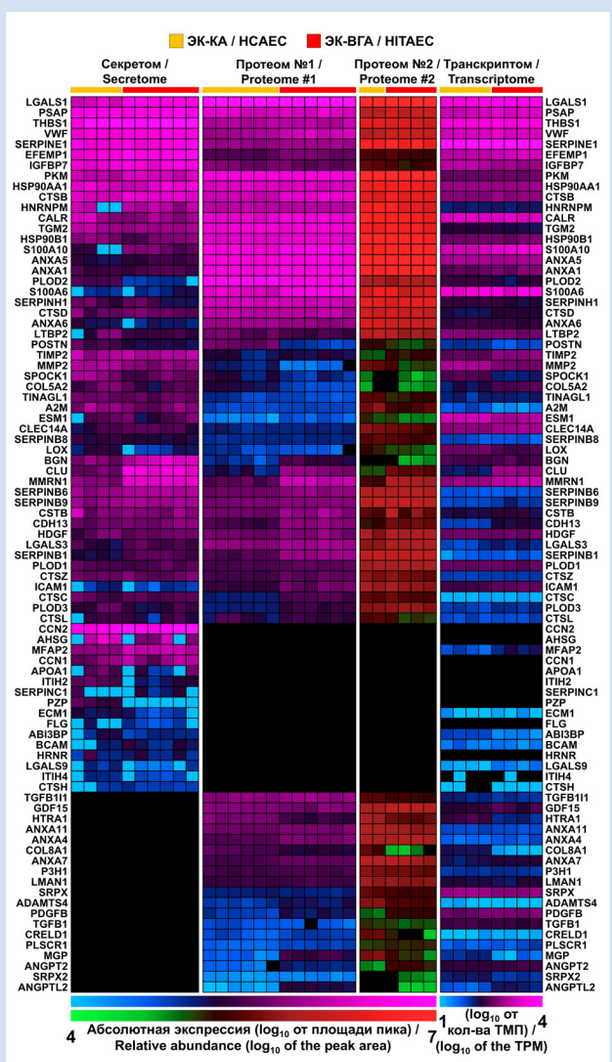


Рисунок 7. Тепловая карта, демонстрирующая экспрессию белков субэндотелиального внеклеточного матрикса в секретоме (культуральной среде), во внутриклеточном протеоме и в транскриптоме ЭК-КА и ЭК-ВГА, культивированных в бессывороточной культуральной среде EndoLife в течение 24 часов. Протеом № 1 и протеом № 2 представляют собой массивы данных из разных экспериментов, проведенных в разное время

Figure 7. Heat map demonstrating the expression of subendothelial extracellular matrix proteins in secretome (cell culture supernatant), intracellular proteome, and transcriptome of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) cultured in serum-free medium for 24 hours. Proteome #1 and proteome #2 represent datasets from different experiments conducted in distinct time periods

Все активно выделяемые ангиогенные молекулы (большая часть из которых относилась к маркерам эндотелиального фенотипа, эндотелиальной базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса) также характеризовались высокой экспрессией на уровне белка и на генном уровне (рис. 8). Всего в культуральной среде от ЭК детектировали около 50 ангиогенных молекул, большинство из которых обладало плейотропными функциями (рис. 8). Наиболее выделяемыми ангиогенными молекулами были: 1) структурные белки цитоскелета, перестройки которых способствуют миграции ЭК: гамма-актин (ACTG1), филамин А (FLNA), одна из тяжелых цепей миозина (MYH9) и кальдесмон (CALD1); 2) маркеры эндотелиального фенотипа (MCAM/CD146, BSG/CD147, NRP1, NRP2, TIE1, ESM); 3) субъединицы интегринов (ITGB1 и ITGA5); 4) регуляторы синтеза белка на рибосомах: нуклеолин (NCL), взаимодействующий с аминоацил-тРНК-синтетазой многофункциональный белок (AIMP1) и триптофанил-тРНК-синтетаза 1 (WARS1); 5) белки эндотелиальной базальной мембраны: перлекан (HSPG2), субъединицы коллагена (COL4A2, COL18A1) и фибронектин (FN1); 6) матриксные металлопротеиназы (MMP2, MMP14), и фактор роста соединительной ткани (CCN2/CTGF); 7) прочие белки различных молекулярных категорий: кальций-связывающий мембранный белок аннексин А2 (ANXA2), YWHAZ (14-3-3ζ) и аланиламинопептидаза (аминопептидаза N, ANPEP), ингибитор активатора плазминогена (SERPINE1), белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7), регулятор эндоцитоза кавеолин-1 (CAV1), белок внутриклеточных каналов хлора (CLIC4), миелоидный фактор роста (MYDGF) и субъединица комплекса АТФ-синтазы (ATP5F1B) (рис. 8). Это позволяет предположить, что ангиогенез в значительной степени опосредован не специфическими ангиогенными молекулами (ANGPT2, ANGPTL2 и другими), а белками с плейотропным действием, в том числе относящимся к другим функциональным группам (рис. 8). Однако

центральное значение ЭК для ангиогенеза обусловливает многообразие выделяемых ими ангиогенных молекул (рис. 8).

Анализ белков гемостаза выявил значительное их количество (около 65) в секретоме ЭК и синтез около 100 из них на генном и белковом уровне (рис. 9). Практически все выделяемые ЭК белки гемостаза характеризовались высокой интенсивностью транскрипции и трансляции (рис. 9). Данная функциональная группа также пересекалась с прочими, поскольку в нее входили: 1) белки эндотелиальной базальной мембраны: остеонектин (SPARC) и фибронектин (FN1); 2) компоненты субэндотелиального внеклеточного матрикса: тромбоспондин-1 (THBS1), ингибитор активатора плазминогена (SERPINE1), мультимерин-1 (MMRN1), тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP1) и кластерин (CLU): 3) ангиогенные молекулы (ACTG1,

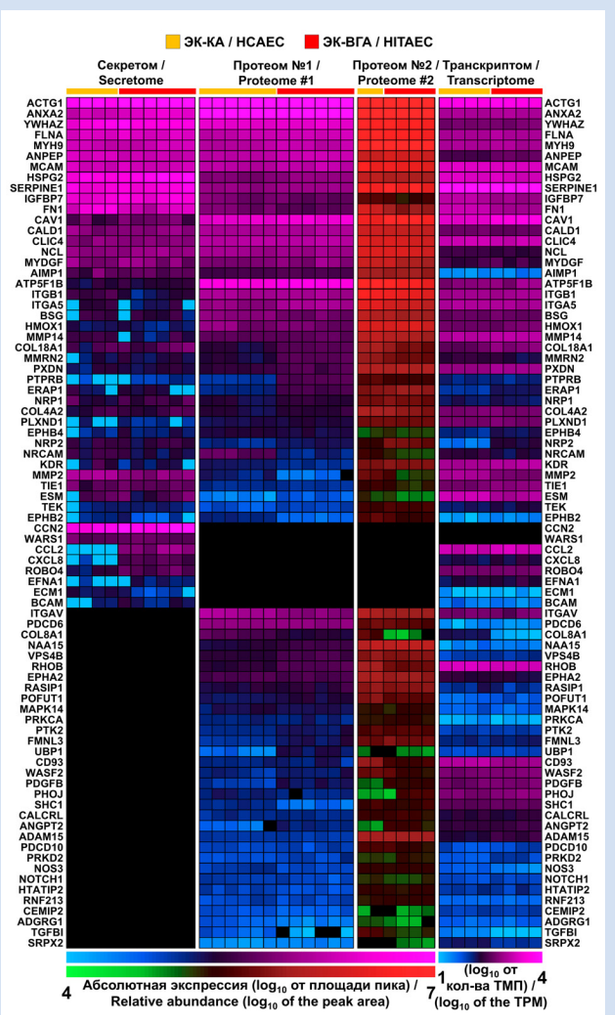


Рисунок 8. Тепловая карта, демонстрирующая экспрессию белков сигнальных путей ангиогенеза в секретоме (культуральной среде), во внутриклеточном протеоме и в транскриптоме ЭК-КА и ЭК-ВГА, культивированных в бессывороточной культуральной среде EndoLife в течение 24 часов. Протеом № 1 и протеом № 2 представляют собой массивы данных из разных экспериментов, проведенных в разное время

Figure 8. Heat map demonstrating the expression of angiogenic proteins in secretome (cell culture supernatant), intracellular proteome, and transcriptome of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) cultured in serum-free medium for 24 hours. Proteome #1 and proteome #2 represent datasets from different experiments conducted in distinct time periods

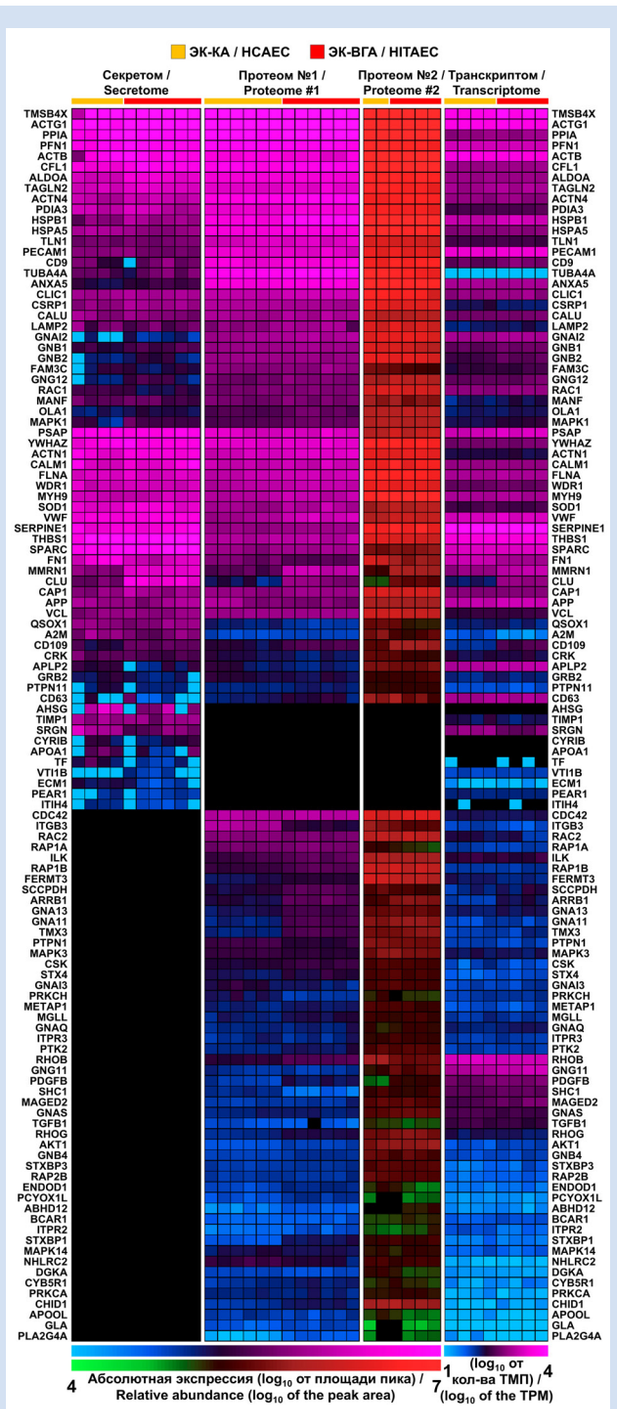


Рисунок 9. Тепловая карта, демонстрирующая экспрессию белков сигнальных путей гемостаза в секретоме (культуральной среде), во внутриклеточном протеоме и в транскриптоме ЭК-КА и ЭК-ВГА, культивированных в бессывороточной культуральной среде EndoLife в течение 24 часов. Протеом № 1 и протеом № 2 представляют собой массивы данных из разных экспериментов, проведенных в разное время

Figure 9. Heat map demonstrating the expression of hemostasis proteins in secretome (cell culture supernatant), intracellular proteome, and transcriptome of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) cultured in serum-free medium for 24 hours. Proteome #1 and proteome #2 represent datasets from different experiments conducted in distinct time periods

FLNA, MYH9, VCL, рис. 9). Следует отметить большое количество белков цитоскелета и ассоциированных с ними молекул в культуральной среде от ЭК: тимозин β4, (TMSB4X), гамма-актин (ACTG1), профилин-1 (PFN1), бета-актин (ACTB), кофилин-1 (CFL1), трансгелин-2 (TAGLN2), альфа-актинины (ACTN1 и ACTN4), талин-1 (TLN1), тубулин-альфа (TUBA4A), филамин-А (FLNA), взаимодействующий с актином белок WDR1, одна из тяжелых цепей миозина (MYH9) и циклаза-ассоциированный белок (CAP1), а также некоторое количество шаперонов (PDIA3, HSPB1, HSPA5) и кальций-связывающих белков: аннексин А5 (ANXA5), калуменин (CALU), кальмодулин (CALM1) и фетуин-А (AHSG, рис. 9). Как и в случае с белками эндотелиальной базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса, доля выделяемых ЭК ангиогенных молекул от синтезируемых была достаточно высокой (более 50%), что отражало важность ЭК для поддержания гемостаза (рис. 9). Пересечение значительной доли молекул между компонентами внеклеточного матрикса, ангиогенеза и гемостаза указывает на взаимосвязь этих процессов в контексте физиологии эндотелия. Базальный синтез ряда белков теплового шока (HSP90AA1, HSPA4, HSPA4L, HSPA13, HSPD1, HSPE1 и HSPH1) позволяет предположить определенный уровень метаболического стресса, неизбежно возникающего при активных синтетических процессах в ЭК.

Несмотря на важность метаболизма монооксида азота (NO) для регуляции тонуса сосудов, количество соответствующих молекул, выделяемых и синтезируемых ЭК, является сравнительно небольшим (около 15 во внутриклеточном протеоме и лишь 6 в секретоме, рис. 10). При этом наиболее экспрессируемые молекулы – кальмодулин (CALM1), белок теплового шока (HSP90AA1) и кавеолин-1 (CAV1) – активно транскрибировались и транслировались в ЭК рис. 10). Из прочих активно транслируемые белки (DDAH1, LYPLA1, NMT1 и CYB5B) три первых также детектировались в культуральной среде, однако для оценки активности сигнального пути биосинтеза NO приоритетна в первую очередь оценка экспрессии данных белков во внутриклеточном протеоме (рис. 10). Сам по себе ген NOS3, как и соответствующий ингибирующий белок NOSIP, характеризовался относительно устойчивой экспрессией в транскриптоме и протеоме, однако она была достаточно низкой даже на фоне прочих молекул сигнального пути NO (рис. 10). Дальнейший анализ сигнальных путей эндотелий-зависимой вазореактивности потребовало изучения молекулярных категорий вазодилатации (GO:0042311) и вазоконстрикции (GO:0042310).

При более широком анализе содержащихся в ЭК белков вазодилатационных сигнальных путей было выявлено 41 транскрибируемых гена и лишь 8 синтезируемых белков, 5 из которых детектировались в секретоме ЭК, рис. 11).

Аналогичная картина наблюдалась и при ана-

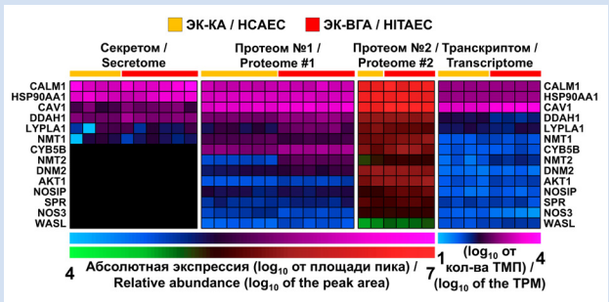


Рисунок 10. Тепловая карта, демонстрирующая экспрессию белков сигнальных путей метаболизма NO в секретоме (культуральной среде), во внутриклеточном протеоме и в транскриптоме ЭК-КА и ЭК-ВГА, культивированных в бессывороточной культуральной среде EndoLife в течение 24 часов. Протеом № 1 и протеом № 2 представляют собой массивы данных из разных экспериментов, проведенных в разное время

Figure 10. Heat map demonstrating the expression of nitric oxide metabolism proteins in secretome (cell culture supernatant), intracellular proteome, and transcriptome of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) cultured in serum-free medium for 24 hours. Proteome #1 and proteome #2 represent datasets from different experiments conducted in distinct time periods

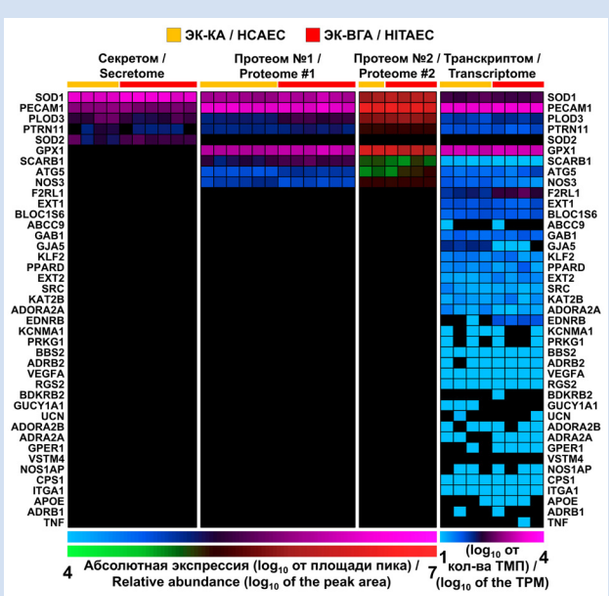


Рисунок 11. Тепловая карта, демонстрирующая экспрессию белков сигнальных путей вазодилатации в секретоме (культуральной среде), во внутриклеточном протеоме и в транскриптоме ЭК-КА и ЭК-ВГА, культивированных в бессывороточной культуральной среде EndoLife в течение 24 часов. Протеом № 1 и протеом № 2 представляют собой массивы данных из разных экспериментов, проведенных в разное время

Figure 11. Heat map demonstrating the expression of vasodilation proteins in secretome (cell culture supernatant), intracellular proteome, and transcriptome of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) cultured in serum-free medium for 24 hours. Proteome #1 and proteome #2 represent datasets from different experiments conducted in distinct time periods

лизе вазоконстрикционных сигнальных путей, хотя в целом вазоконстрикционная активность ЭК была ниже вазодилатационной (20 транскрибируемых генов, 5 синтезируемых белков и 4 белка, выделяемых в микроокружение, рис. 12). Полученные результаты указывают на более активное участие интактных ЭК-КА и ЭК-ВГА в вазодилатации в сравнении с вазоконстрикцией.

Обсуждение

Расшифровка молекулярного фенотипа ЭК при помощи высокопроизводительных методов является обязательной предпосылкой для последующего сравнения различий между интактными и дисфункциональными ЭК, а также для выявления процессов, отличающих стареющие ЭК в процессе их длительного пассажирования [19, 20]. Ранее было показано, что дисфункциональные [12–15] и стареющие [19, 20] ЭК отличаются провоспалительной активацией, отражаемой повышенной экспрессией молекул клеточной адгезии и увеличенным выделением широкого спектра провоспалительных цитокинов (в совокупности классифицируемых как ассоциированный со старением секреторный фенотип [21–23]). Данные патологические процессы становятся особенно заметными при воздействии иных патологических факторов, к примеру, при гипергликемии и воздействии окисленных липопротеинов низкой плотности на модели ApoE-нокаутных мышей [24]. Данное мультиомиксное исследование подразумевало сочетание полнотранскриптомного секвенирования и хромато-масс-спектрометрического исследования внутриклеточного протеома и секретома ЭК-КА и ЭК-ВГА, обладающих лишь ограниченной молекулярной гетерогенностью и в совокупности отражающих эндотелий атерочувствительных и атерорезистентных артерий. Биоинформатический анализ включал в себя мануальное (по данным анализа литературы) или автоматическое (по аннотациям биоинформатических баз данных) выделение релевантных для физиологии эндотелия молекулярных категорий: маркеров эндотелиального фенотипа, прочих белков межэндотелиальных контактов (плотных, адгезивных и щелевых) и контактов ЭК с базальной мембраной (интегринов), молекул клеточной адгезии, провоспалительных цитокинов, белков внутриклеточных провоспалительных сигнальных каскадов, белков эндотелиальной базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса, белков сигнальных путей ангиогенеза и гемостаза, а также белков сигнальных путей вазодилатации и вазоконстрикции.

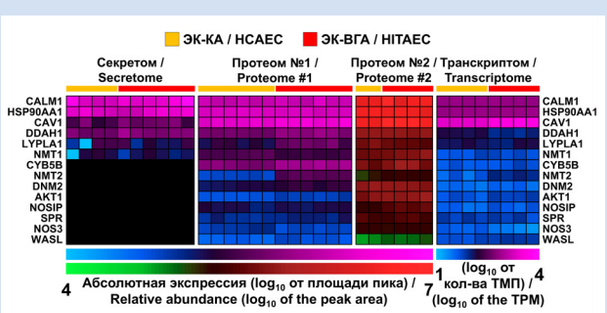


Рисунок 12. Тепловая карта, демонстрирующая экспрессию белков сигнальных путей вазоконстрикции в секретоме (культуральной среде), во внутриклеточном протеоме и в транскриптоме ЭК-КА и ЭК-ВГА, культивированных в бессывороточной культуральной среде EndoLife в течение 24 часов. Протеом № 1 и протеом № 2 представляют собой массивы данных из разных экспериментов, проведенных в разное время

Figure 12. Heat map demonstrating the expression of vasoconstriction proteins in secretome (cell culture supernatant), intracellular proteome, and transcriptome of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) cultured in serum-free medium for 24 hours. Proteome #1 and proteome #2 represent datasets from different experiments conducted in distinct time periods

Проведенное исследование показало, что маркерами эндотелиального фенотипа с наиболее высоким уровнем содержания в секретоме и внутриклеточном протеоме интактных ЭК-КА и ЭК-ВГА являются фактор фон Виллебранда (vWF), EPCR/CD201, MCAM/CD146, ICAM2/CD102, VE-кадгерин/CDH5/CD144 и PECAM1/CD31. При этом большинство маркеров эндотелиального фенотипа (около 30 из 45) выделялись в микроокружение ЭК даже в интактном состоянии. Артериальные ЭК характеризовались устойчивой экспрессией генов транскрипционных факторов пан-эндотелиальной дифференцировки ERG и FLI1 и кодируемых ими белков (в особенности первого из них), а также гена и белка NOS3 (эндотелиальной NO-синтазы). Большинство эндотелиальных молекул клеточной адгезии в интактных ЭК-КА и ЭК-ВГА обладали низкой базальной экспрессией и являлись индуцибельными (ICAM1, NRCAM, ALCAM, SELE, VCAM1), за исключением конститутивно экспрессируемых MCAM/CD146, ICAM2/CD102 и PECAM1/CD31. Хотя артериальные ЭК экспрессировали около 40 генов цитокинов, лишь около 10 из них синтезировались в относительно значимых количествах (включая MIF, PTX3, CSF1, CCL2, CCL14, IL-8/CXCL8 и CXCL1). Это, с одной стороны, позволяет предположить относительно низкую базальную провоспалительную активность ЭК, а с другой – требует учитывать их в качестве скрытого резервуара развития системного воспаления вследствие многообразия экспрессируемых генов потенциально индуцибельных цитокинов. В пользу данной гипотезы свидетельствует и малое количество синтезируемых и выделяемых белков внутриклеточных провоспалительных сигнальных каскадов. Содержание цитокинов в культуральной среде существенно превышало таковое в лизате ЭК, что указывает на высокую скорость их выде-

ления в микроокружение и системный кровоток после синтеза.

В соответствии с жизненно важной ролью эндотелиальной базальной мембраны ЭК характеризовались высокой экспрессией и выделением практически всех ее компонентов (около 20), а также значительного количества компонентов субэндотелиального внеклеточного матрикса (около 65). Высокая доля выделяемых белков эндотелиальной базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса от синтезируемых подтверждает принципиальную важность ЭК для формирования и динамической регуляции их качественного и количественного состава и указывает на высокий синтетический потенциал ЭК в контексте тканевой инженерии. Кроме того, полученные результаты указывают на значимость секреторной роли ЭК внутри сосудистой стенки, а не только в контексте молекул, выделяемых ими в системный кровоток. В культуральной среде от ЭК детектировали также около 50 ангиогенных и около 65 гемостатических молекул, большинство из которых обладало плейотропными функциями. Многообразие выделяемых ЭК ангиогенных и гемостатических молекул подтверждает их центральную роль в указанных процессах. Пересечение значительной доли молекул между компонентами внеклеточного матрикса, ангиогенеза и гемостаза указывает на взаимосвязь этих процессов в контексте физиологии эндотелия. Базальный синтез ряда белков теплового шока позволяет предположить определенный уровень метаболического стресса, неизбежно возникающего при активных синтетических процессах в ЭК.

Несмотря на важность метаболизма NO для регуляции тонуса сосудов, количество молекул данного сигнального пути, выделяемых и синтезируемых ЭК, являлось сравнительно небольшим, что указывает на менее выраженную иерархичность белковой регуляции вазоактивности ЭК в сравнении с ангиогенной и гемостатической функциями. Большее количество транскрибируемых генов и синтезируемых белков вазодилатационных сигнальных путей в сравнении с вазоконстрикционными указывают на более активное участие интактных ЭК в вазодилатации в сравнении с вазоконстрикцией. При анализе всех указанных функциональных классов отмечалось принципиальное соответствие экспрессии большинства молекул на уровне транскриптома, протеома и секретома (то есть практически все выделяемые ЭК белки характеризовались высокой интенсивностью трансляции и транскрипции соответствующих генов), проанализированных в трех независимых экспериментах, что указывает на техническую валидность полученных результатов.

Следует отметить, что в данной статье не ставилась задача сравнительного анализа между различными группами, ее целью был именно анализ иерархии генной и белковой экспрессии в интактных ЭК – не как сравнительный, а как описательный феномен. Поскольку анализ различий базальной экспрессии генов и белков в ЭК коронарной и внутренней грудной артерии был выполнен ранее [26, 27], в данной статье мы не проводили подобного сравнения (частично оно тем не менее возможно вследствие визуализации по тепловым картам, на которых представлен каждый из исследованных образцов). В то же время принципиальных различий, ограничивающих совместный анализ состояния ЭК двух данных артерий для генерализации выводов на первичные ЭК артерий, нами выявлено не было.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о высокой базальной биоактивности ЭК в контексте поддержания ими ангиогенеза, гемостаза, синтеза компонентов эндотелиальной базальной мембраны и субэндотелиального внеклеточного матрикса, а также о низкой базальной провоспалительной активности ЭК в сочетании с высоким потенциалом их патологической активации при воздействии соответствующих стимулов. Данные результаты предоставляют фундаментальную основу для проведения доклинических исследований эндотелиопротективных, антиатеросклеротических и сенолитических фармакологических вмешательств на первичных культурах ЭК человека и на гиперлипидемических (в том числе АроЕ$^{-/-}$) мышах.

Конфликт интересов

В.Е. Маркова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Д. Степанов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Фролов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Изотова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.О. Юрьева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Лазебная заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Репкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Р. Кабилов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Е. Тупикин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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 сердеч-

но-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», https://gisnauka.ru/nioktr/detail/5O90V6DKTDEZ3L37R544GP18.

Благодарности

Ультравысокоэффективная жидкостная хроматография, совмещенная с тандемной масс-спектрометрией (УФЭЖХ-МС/МС), была проведена на оборудовании Ресурсного центра «Развитие молекулярных и клеточных технологий» Научного парка СПбГУ.

Информация об авторах

Маркова Виктория Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6652-5745

Шишкова Дарья Кирилловна, кандидат биологических наук заведующая лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Степанов Александр Денисович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-7947-5917

Фролов Алексей Витальевич, доктор медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1746-8895

Изотова Елизавета Сергеевна, аспирант федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-8676-1789

Юрьева Юлия Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0007-6734-3787

Лазебная Анастасия Ивановна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1867-6354

Репкин Егор Алексеевич, специалист ресурсного центра «Развитие молекулярных и клеточных технологий»

Author Information Form

Markova Victoria E., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6652-5745

Shishkova Daria K., PhD, Head of the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Stepanov Alexander D., Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-7947-5917

Frolov Alexey V., PhD, MD, Senior Researcher, Laboratory for Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1746-8895

Izotova Elizaveta S., PhD Student, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-8676-1789

Yurieva Yulia O., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-6734-3787

Lazebnaya Anastasia I., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1867-6354

Repkin Egor A., Specialist, Resource Centre Development of Molecular and Cellular Technologies, Research Park,

научного парка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ), Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8599-3173

Кабилов Марсель Расимович, руководитель центра коллективного пользования «Геномика» федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2777-0833

Тупикин Алексей Евгеньевич, научный сотрудник центра коллективного пользования «Геномика» федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8194-0322

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

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8599-3173

Kabilov Marsel R., Head of the Genomics Core Facility, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2777-0833

Tupikin Alexey E., Research Fellow, Genomics Core Facility, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8194-0322

Kutikhin Anton G., PhD, MD, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

ЮЮО – получение, анализ и интерпретация данных, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

КМР – 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Trimm E, Red-Horse K. Vascular endothelial cell development and diversity. Nat Rev Cardiol. 2023;20(3):197-210. doi: 10.1038/s41569-022-00770-1.

2. Becker LM, Chen SH, Rodor J, de Rooij LPMH, Baker AH, Carmeliet P. Deciphering endothelial heterogeneity in health and disease at single-cell resolution: progress and perspectives. Cardiovasc Res. 2023;119(1):6-27. doi: 10.1093/cvr/cvac018.

3. Gomez-Salinero JM, Redmond D, Rafii S. Microenvironmental determinants of endothelial cell heterogeneity. Nat Rev Mol Cell Biol. 2025;26(6):476-495. doi: 10.1038/s41580-024-00825-w.

4. Gao Y, Galis ZS. Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(1):179-185. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314346.

5. Rafii S, Butler JM, Ding BS. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells. Nature. 2016;529(7586):316-25. doi: 10.1038/nature17040.

6. Greenspan LJ, Weinstein BM. To be or not to be: endothelial cell plasticity in development, repair, and disease. Angiogenesis. 2021;24(2):251-269. doi: 10.1007/s10456-020-09761-7.

7. Gifre-Renom L, Daems M, Luttun A, Jones EAV. Organ-Specific Endothelial Cell Differentiation and Impact of Microenvironmental Cues on Endothelial Heterogeneity. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1477. doi: 10.3390/ijms23031477.

8. Kraler S, Libby P, Evans PC, Akhmedov A, Schmiady MO, Reinehr M, Camici GG, Lüscher TF. Resilience of the Internal Mammary Artery to Atherogenesis: Shifting From Risk to Resistance to Address Unmet Needs. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(8):2237-2251. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316256.

9. Frolov A, Lobov A, Kabilov M, Zainullina B, Tupikin A, Shishkova D, Markova V, Sinitskaya A, Grigoriev E, Markova Y, Kutikhin A. Multi-Omics Profiling of Human Endothelial Cells from the Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Reveals Molecular but Not Functional Heterogeneity. Int J Mol Sci. 2023;24(19):15032. doi: 10.3390/ijms241915032.

10. Shishkova D, Markova V, Sinitsky M, Tsepokina A, Frolov A, Zagorodnikov N, Bogdanov L, Kutikhin A. Co-Culture of Primary Human Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Endothelial Cells Results in Mutually Beneficial Paracrine Interactions. Int J Mol Sci. 2020;21(21):8032. doi: 10.3390/ijms21218032.

11. Фролов А.В., Шишкова Д.К., Маркова В.Е., Синицкий М.Ю., Синицкая А.В., Поддубняк А.О., Каноныкина А.Ю., Загородников Н.И., Григорьев Е.В., Кутихин А.Г. Оценка паракринных эффектов кондиционированной среды в ходе ее перекрестного добавления при моделировании взаимодействий в морфофункциональной системе “кондуит–артерия”. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2022. Т. 108. № 8. С. 940-956. doi: 10.31857/S0869813922080039.

12. Segers VFM, Bringmans T, De Keulenaer GW. Endothelial dysfunction at the cellular level in three dimensions: severity, acuteness, and distribution. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2023;325(2):H398-H413. doi: 10.1152/ajpheart.00256.2023.

13. Baaten CCFMJ, Vondenhoff S, Noels H. Endothelial Cell Dysfunction and Increased Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. Circ Res. 2023;132(8):970-992. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321752.

14. Cho ME, Brunt VE, Shiu YT, Bunsawat K. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease: a clinical perspective. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2025;329(1):H135-H153. doi: 10.1152/ajpheart.00908.2024.

15. Kutikhin AG, Shishkova DK, Velikanova EA, Sinitsky MY, Sinitskaya AV, Markova VE. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood-Brain Barrier Modeling. J Evol Biochem Physiol. 2022;58(3):781-806. doi: 10.1134/S0022093022030139.

16. Najari Beidokhti M, Villalba N, Ma Y, Reynolds A, Villamil JH, Yuan SY. Lung endothelial cell senescence impairs barrier function and promotes neutrophil adhesion and migration. Geroscience. 2025;47(3):2655-2671. doi: 10.1007/s11357-025-01517-9.

17. Novo JP, Gee L, Caetano CA, Tomé I, Vilaça A, von Zglinicki T, Moreira IS, Jurk D, Rosa S, Ferreira L. Blood-brain barrier dysfunction in aging is mediated by brain endothelial senescence. Aging Cell. 2024;23(9):e14270. doi: 10.1111/acel.14270.

18. Ungvari Z, Tarantini S, Kiss T, Wren JD, Giles CB, Griffin CT, Murfee WL, Pacher P, Csiszar A. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. Nat Rev Cardiol. 2018;15(9):555-565. doi: 10.1038/s41569-018-0030-z.

19. Bloom SI, Islam MT, Lesniewski LA, Donato AJ. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. Nat Rev Cardiol. 2023;20(1):38-51. doi: 10.1038/s41569-022-00739-0.

20. Han Y, Kim SY. Endothelial senescence in vascular diseases: current understanding and future opportunities in senotherapeutics. Exp Mol Med. 2023;55(1):1-12. doi: 10.1038/s12276-022-00906-w.

21. Wang B, Han J, Elisseeff JH, Demaria M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25(12):958-978. doi: 10.1038/s41580-024-00727-x.

22. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. Nat Rev Mol Cell Biol. 2021;22(2):75-95. doi: 10.1038/s41580-020-00314-w.

23. Mehdizadeh M, Aguilar M, Thorin E, Ferbeyre G, Nattel S. The role of cellular senescence in cardiac disease: basic biology and clinical relevance. Nat Rev Cardiol. 2022;19(4):250-264. doi: 10.1038/s41569-021-00624-2.

24. Fatima S, Ambreen S, Mathew A, Elwakiel A, Gupta A, Singh K, Krishnan S, Rana R, Khawaja H, Gupta D, Manoharan J, Besler C, Laufs U, Kohli S, Isermann B, Shahzad K. ER-Stress and Senescence Coordinately Promote Endothelial Barrier Dysfunction in Diabetes-Induced Atherosclerosis. Nutrients. 2022;14(14):2786. doi: 10.3390/nu14142786.

25. Шишкова Д.К., Фролов А.В., Маркова В.Е., Маркова Ю.О., Лазебная А.И., Кутихин А.Г. Актуальные проблемы методологии изучения нормальной и патологической физиологии эндотелиальных клеток в культуре. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024. Т. 13. № 3. С. 118-129. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-118-129.

26. Frolov A, Lobov A, Kabilov M, Zainullina B, Tupikin A, Shishkova D, Markova V, Sinitskaya A, Grigoriev E, Markova Y, Kutikhin A. Multi-Omics Profiling of Human Endothelial Cells from the Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Reveals Molecular but Not Functional Heterogeneity. Int J Mol Sci. 2023;24(19):15032. doi: 10.3390/ijms241915032.

27. Stepanov A, Shishkova D, Markova V, Markova Y, Frolov A, Lazebnaya A, Oshchepkova K, Perepletchikova D, Smirnova D, Basovich L, Repkin E, Kutikhin A. Proteomic Profiling of Endothelial Cell Secretomes After Exposure to Calciprotein Particles Reveals Downregulation of Basement Membrane Assembly and Increased Release of Soluble CD59. Int J Mol Sci. 2024;25(21):11382. doi: 10.3390/ijms252111382.

REFERENCES

1. Trimm E, Red-Horse K. Vascular endothelial cell development and diversity. Nat Rev Cardiol. 2023;20(3):197-210. doi: 10.1038/s41569-022-00770-1.

2. Becker LM, Chen SH, Rodor J, de Rooij LPMH, Baker AH, Carmeliet P. Deciphering endothelial heterogeneity in health and disease at single-cell resolution: progress and perspectives. Cardiovasc Res. 2023;119(1):6-27. doi: 10.1093/cvr/cvac018.

3. Gomez-Salinero JM, Redmond D, Rafii S. Microenvironmental determinants of endothelial cell heterogeneity. Nat Rev Mol Cell Biol. 2025;26(6):476-495. doi: 10.1038/s41580-024-00825-w.

4. Gao Y, Galis ZS. Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(1):179-185. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314346.

5. Rafii S, Butler JM, Ding BS. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells. Nature. 2016;529(7586):316-25. doi: 10.1038/nature17040.

6. Greenspan LJ, Weinstein BM. To be or not to be: endothelial cell plasticity in development, repair, and disease. Angiogenesis. 2021;24(2):251-269. doi: 10.1007/s10456-020-09761-7.

7. Gifre-Renom L, Daems M, Luttun A, Jones EAV. Organ-Specific Endothelial Cell Differentiation and Impact of Microenvironmental Cues on Endothelial Heterogeneity. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1477. doi: 10.3390/ijms23031477.

8. Kraler S, Libby P, Evans PC, Akhmedov A, Schmiady MO, Reinehr M, Camici GG, Lüscher TF. Resilience of the Internal Mammary Artery to Atherogenesis: Shifting From Risk to Resistance to Address Unmet Needs. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(8):2237-2251. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316256.

9. Frolov A, Lobov A, Kabilov M, Zainullina B, Tupikin A, Shishkova D, Markova V, Sinitskaya A, Grigoriev E, Markova Y, Kutikhin A. Multi-Omics Profiling of Human Endothelial Cells from the Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Reveals Molecular but Not Functional Heterogeneity. Int J Mol Sci. 2023;24(19):15032. doi: 10.3390/ijms241915032.

10. Shishkova D, Markova V, Sinitsky M, Tsepokina A, Frolov A, Zagorodnikov N, Bogdanov L, Kutikhin A. Co-Culture of Primary Human Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Endothelial Cells Results in Mutually Beneficial Paracrine Interactions. Int J Mol Sci. 2020;21(21):8032. doi: 10.3390/ijms21218032.

11. Frolov A.V., Shishkova D.K., Markova V.E., Sinitsky M.Yu., Sinitskaya A.V., Poddubnyak A.O., Kanonykina A.Yu., Zagorodnikov N.I., Grigoriev E.V., Kutikhin A.G. Paracrine effects of conditioned medium during its cross-addition to arterial and venous endothelial cells. Russian Journal of Physiology. 2022. Vol. 108. № 8. P. 940-956. doi: 10.31857/S0869813922080039.

12. Segers VFM, Bringmans T, De Keulenaer GW. Endothelial dysfunction at the cellular level in three dimensions: severity, acuteness, and distribution. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2023;325(2):H398-H413. doi: 10.1152/ajpheart.00256.2023.

13. Baaten CCFMJ, Vondenhoff S, Noels H. Endothelial Cell Dysfunction and Increased Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. Circ Res. 2023;132(8):970-992. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321752.

14. Cho ME, Brunt VE, Shiu YT, Bunsawat K. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease: a clinical perspective. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2025;329(1):H135-H153. doi: 10.1152/ajpheart.00908.2024.

15. Kutikhin AG, Shishkova DK, Velikanova EA, Sinitsky MY, Sinitskaya AV, Markova VE. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood-Brain Barrier Modeling. J Evol Biochem Physiol. 2022;58(3):781-806. doi: 10.1134/S0022093022030139.

16. Najari Beidokhti M, Villalba N, Ma Y, Reynolds A, Villamil JH, Yuan SY. Lung endothelial cell senescence impairs barrier function and promotes neutrophil adhesion and migration. Geroscience. 2025;47(3):2655-2671. doi: 10.1007/s11357-025-01517-9.

17. Novo JP, Gee L, Caetano CA, Tomé I, Vilaça A, von Zglinicki T, Moreira IS, Jurk D, Rosa S, Ferreira L. Blood-brain barrier dysfunction in aging is mediated by brain endothelial senescence. Aging Cell. 2024;23(9):e14270. doi: 10.1111/acel.14270.

18. Ungvari Z, Tarantini S, Kiss T, Wren JD, Giles CB, Griffin CT, Murfee WL, Pacher P, Csiszar A. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. Nat Rev Cardiol. 2018;15(9):555-565. doi: 10.1038/s41569-018-0030-z.

19. Bloom SI, Islam MT, Lesniewski LA, Donato AJ. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. Nat Rev Cardiol. 2023;20(1):38-51. doi: 10.1038/s41569-022-00739-0.

20. Han Y, Kim SY. Endothelial senescence in vascular diseases: current understanding and future opportunities in senotherapeutics. Exp Mol Med. 2023;55(1):1-12. doi: 10.1038/s12276-022-00906-w.

21. Wang B, Han J, Elisseeff JH, Demaria M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25(12):958-978. doi: 10.1038/s41580-024-00727-x.

22. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. Nat Rev Mol Cell Biol. 2021;22(2):75-95. doi: 10.1038/s41580-020-00314-w.

23. Mehdizadeh M, Aguilar M, Thorin E, Ferbeyre G, Nattel S. The role of cellular senescence in cardiac disease: basic biology and clinical relevance. Nat Rev Cardiol. 2022;19(4):250-264. doi: 10.1038/s41569-021-00624-2.

24. Fatima S, Ambreen S, Mathew A, Elwakiel A, Gupta A, Singh K, Krishnan S, Rana R, Khawaja H, Gupta D, Manoharan J, Besler C, Laufs U, Kohli S, Isermann B, Shahzad K. ER-Stress and Senescence Coordinately Promote Endothelial Barrier Dysfunction in Diabetes-Induced Atherosclerosis. Nutrients. 2022;14(14):2786. doi: 10.3390/nu14142786.

25. Shishkova D.K., Frolov A.V., Markova V.E., Markova Y.O., Lazebnaya A.I., Kutikhin A.G. Improving methodology of endothelial cell research: synopsis and prospects. Complex Issues of Cardiovascular Diseases = Kompleksnye problemy serdečno-sosudistyh zabolevanij. 2024. Vol. 13. № 3. P. 118-129. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-118-129.

26. Frolov A, Lobov A, Kabilov M, Zainullina B, Tupikin A, Shishkova D, Markova V, Sinitskaya A, Grigoriev E, Markova Y, Kutikhin A. Multi-Omics Profiling of Human Endothelial Cells from the Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Reveals Molecular but Not Functional Heterogeneity. Int J Mol Sci. 2023;24(19):15032. doi: 10.3390/ijms241915032.

27. Stepanov A, Shishkova D, Markova V, Markova Y, Frolov A, Lazebnaya A, Oshchepkova K, Perepletchikova D, Smirnova D, Basovich L, Repkin E, Kutikhin A. Proteomic Profiling of Endothelial Cell Secretomes After Exposure to Calciprotein Particles Reveals Downregulation of Basement Membrane Assembly and Increased Release of Soluble CD59. Int J Mol Sci. 2024;25(21):11382. doi: 10.3390/ijms252111382.

Для цитирования: *Маркова В.Е., Шишкова Д.К., Степанов А.Д., Фролов А.В., Изотова Е.С., Юрьева Ю.О., Лазебная А.И., Репкин Е.А., Кабилов М.Р., Тупикин А.Е., Кутихин А.Г. Биоинформатический анализ функционирования первичных артериальных эндотелиальных клеток в физиологическом состоянии на основании мультиомиксных данных. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 187-205. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-187-205*

To cite: *Markova V.E., Shishkova D.K., Stepanov A.D., Frolov A.V., Izotova E.S., Yurieva Yu.O., Lazebnaya A.I., Repkin E.A., Kabilov M.R., Tupikin A.E., Kutikhin A.G. Bioinformatic, multi-omics analysis of intact arterial endothelial cells. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 187-205. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-187-205*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-206-217

ONLINE

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АТРЕЗИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ С ИНТАКТНОЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКОЙ И МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПОРОКА. ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

К.А. Рзаева[1], П.А. Кузнецова[1], А.А. Ляпунова[1], Е.П. Матвеева[1], И.А. Сойнов[2], А.В. Горбатых[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация. 630055

Основные положения

• Атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой – редкий дуктус-зависимый гетерогенный врожденный порок сердца.

Резюме

Атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой является редкой и гетерогенной аномалией развития сердца, относится к группе синих пороков. Анатомический и физиологический спектр порока вариабелен с различной степенью гипоплазии трехстворчатого клапана (ТК) и правого желудочка (ПЖ), от простой мембранозной формы с хорошо развитым ПЖ до тяжелой степени гипоплазии ПЖ с миокардиальными синусоидами и правожелудочково-коронарным зависимым кровотоком (ПЖКЗК). Трансторакальная эхокардиография является «золотым стандартом» диагностики, дополнительные методы визуализации, такие как компьютерная томография, катетеризация сердца, могут быть необходимы для детализации структурных особенностей порока. Мы представляем обзор литературы, посвященный морфологии и физиологии правых камер сердца при атрезии легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой.

Ключевые слова Атрезия легочной артерии • Интактная межжелудочковая перегородка • Гипоплазия • Миокардиальные синусоиды • Трансторакальная эхокардиография

Поступила в редакцию: *09.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *10.11.2025;* ***принята к печати:*** *23.12.2025*

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF PULMONARY ARTERY ATRESIA WITH INTACT INTERVENTRICULAR SEPTUM AND METHODS FOR VISUALIZING DEFECTS. REVIEW ARTICLE

K.A. Rzaeva[1], P.A. Kuznetsova[1], A.A. Lyapunova[1], E.P. Matveeva[1], I.A. Soynov[2], A.V. Gorbatykh[1]

[1] Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova St., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197341; [2] Meshalkin National Medical Research Center, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055

Highlights

• Pulmonary artery atresia with intact interventricular septum is a rare congenital heart defect that depends on the ductus.

Abstract

Pulmonary artery atresia with intact interventricular septum is a rare and heterogeneous congenital heart disease, belonging to the group of so-called “blue” defects. The anatomical and physiological spectrum of the defect is variable with varying degrees of tricuspid valve and right ventricular hypoplasia, from a simple membranous form with a well-developed RV to severe pancreatic hypoplasia

Для корреспонденции: *Ксения Асифовна Рзаева, Ksusha.rzaeva@yandex.ru, адрес: ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341*

Corresponding author: *Ksenia A. Rzaeva, Ksusha.rzaeva@yandex.ru, address: 2, Akkuratova S., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341*

with myocardial sinusoids and right ventricular-coronary dependent blood flow. Transthoracic echocardiography is considered the “gold standard” for diagnosis, while additional imaging techniques like computed tomography and cardiac catheterization can be used to further characterize the structural features of this anomaly. In this review, we present an overview of the morphology and physiology of right-sided heart chambers in patients with pulmonary artery atresia with an intact interventricle septum.

Keywords Pulmonary artery atresia • Intact ventricular septum • Hypoplasia • Myocardial sinusoids • Transthoracic echocardiography

Received: *09.10.2025;* ***received in revised form:*** *10.11.2025;* ***accepted:*** *23.12.2026*

Список сокращений

АЛА ИМЖП	– атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой	ОАП	– открытый артериальный проток
ВОПЖ	– выходной отдел правого желудочка	ПЖ	– правый желудочек
ВПС	– врожденный порок сердца	ПЖЗКК	– правожелудочково-зависимый коронарный кровоток
ЛА	– легочная артерия	ПНС	– пристеночное напряжение сдвига
ЛЖ	– левый желудочек	ТК	– трехстворчатый клапан
МПП	– межпредсердная перегородка	ЭхоКГ	– эхокардиография

Введение

Анатомия атрезии легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой (АЛА ИМЖП) впервые была описана в 1783 году John Hunter, как обструктивное поражение правых отделов сердца, определяемое наличием атрезированного клапана легочной артерии (ЛА) и интактной межжелудочковой перегородки. АЛА ИМЖП является одним из редких врожденных пороков сердца (ВПС), и занимает менее 1% среди всех ВПС и 3–5% среди критических ВПС [1, 2]. Анатомический и физиологический спектр порока вариабелен с различной степенью гипоплазии трехстворчатого клапана (ТК) и правого желудочка (ПЖ), от простой мембранозной формы с хорошо развитым ПЖ до тяжелой степени гипоплазии ПЖ с миокардиальными синусоидами и правожелудочково-коронарным зависимым кровотоком (ПЖЗКК) [3].

В этом обзоре будут рассмотрены особенности анатомии и физиологии АЛА ИМЖП, а также существующие методы визуализации порока.

Эмбриология АЛА ИМЖП и морфология правых отделов сердца

Kusche and Van Mierop предположили, что АЛА ИМЖП возникает из-за обструкции выходного отдела ПЖ (ВОПЖ) в поздней фазе эмбрионального (зародышевого) периода, до этапа полного формирования межжелудочковой перегородки (6 неделя), возможно, из-за инфекционного или воспалительного процесса; однако точная этиология остается неизвестной [4, 5].

Нарушение оттока из ПЖ при АЛА ИМЖП приводит к снижению потока через ТК и ПЖ, результатом является мышечная гипертрофия и гипоплазия ПЖ, и гипоплазия ТК. При этом выраженность гипоплазии ПЖ зависит от степени гипоплазии ТК и уровня обструкции ВОПЖ. Фиброзное кольцо ТК гипоплазировано в большинстве случаев АЛА ИМЖП. ПЖ значительно гипертрофирован, его полость уменьшена в 90% случаев и резко гипоплазирована в 50% случаев [6]. С другой стороны АЛА ИМЖП с эбштейноподобным трикуспидальным клапаном (широкое фиброзное кольцо с выраженной дисплазией створок и выраженной регургитацией), встречается менее чем в 5% случаев, характеризуясь дилатацией ПЖ [7]. Уровень обструкции ВОПЖ также вариабелен. Выделяют клапанную (мембранозную) атрезию с сохраненным просветом ВОПЖ и атрезию всего выходного тракта (мышечная атрезия). Мышечный тип атрезии ЛА обычно связан с выраженной гипоплазией ПЖ, функционированием миокардиальных синусоид и проксимальными или устьевыми стенозами коронарных артерий, что прогностически неблагоприятно [8].

Морфологическая изменчивость порока зависит от гестационного возраста, когда формируется АЛА ИМЖП [6]. АЛА ИМЖП, сформированная на ранней стадии развития, приводит к формированию более тяжелой гипоплазии ТК и ПЖ, персистированию миокардиальных синусоид. Также серия наблюдений показала, что угол отхождения артериального протока от аорты коррелирует со временем развития порока [5]. У новорожденных с АЛА ИМЖП и выраженной гипоплазией ТК и ПЖ

артериальный проток отходит от дуги аорты под острым углом. Для сравнения, новорожденные с АЛА ИМЖП и хорошо развитым ТК и ПЖ, имеют приближенный к нормальной анатомии артериальный проток, отходящий от аорты под тупым углом. Поскольку внутриутробно артериальный проток обеспечивает адекватный легочный кровоток, ствол ЛА и ее ветви имеют нормальный диаметр. Также было высказано предположение, что АЛА ИМЖП может возникнуть после септации сердца, что объясняет нормальный размер проксимальной части основной ЛА в большинстве случаев.

Миокардиальные синусоиды и правожелудочково-зависимый коронарный кровоток

Длительная перегрузка фетального ПЖ без наличия оттока в ЛА часто приводит к сохранению эмбрионального строения коронарных сосудов. В процессе внутриутробного развития первичные коронарные сосуды формируются из эпителизирующихся межтрабекулярных пространств (синусоидов) – это дистальное русло и очагов ангиогенеза *in situ* – это проксимальное русло. В процессе нормального формирования связь межтрабекулярных пространств с полостью желудочка теряется, проксимальные и дистальные отделы коронарных артерий формируют анастомозы и затем соединяются с соответствующим выступом на корне аорты, формируя коронарные артерии. Высокое давление в ПЖ поддерживает связь межтрабекулярных пространств с полостью ПЖ – через них происходит частичное дренирование ПЖ в эпикардиальные коронарные артерии. Также в результате высокого давления развивается гиперплазия интимы коронарных артерий. Синусоиды, которые являются расширенными фетальными коммуникациями между ПЖ и коронарными артериями, присутствуют у большинства детей с АЛА ИМЖП [9]. Спектр аномалий коронарных артерий широкий – от единичных миокардиальных синусоид до атрезии устья/устьев одной или обеих коронарных артерии когда миокард ПЖ кровоснабжается из полости ПЖ венозной кровью и эта циркуляция зависит от давления в ПЖ – так называется ПЖЗКК – при таком варианте формировать прямой поток в ЛА через клапан противопоказано так как декомпрессия ПЖ приведет к острой ишемии миокарда.

Миокардиальные синусоиды встречаются у 35–70% пациентов с АЛА ИМЖП, в то время как ПЖЗКК присутствует у 9–34%.

Интересно что тяжелые коронарные аномалии ассоциированы с малыми размерами ПЖ и ТК мышечным видом атрезии ЛА.

Описаны четыре типа миокардиальных синусоид, анатомические варианты которых следует оценивать при планировании хирургического вмешательства, особенно если рассматривается декомпрессия ПЖ (рис. 1).

Первый тип – коронаро-правожелудочковые фистулы, с сохранённым антеградным потоком по коронарному руслу, без стеноза коронарных артерий (рис. 1*A*). При таком анатомическом варианте в систолу перфузия миокарда осуществляется за счет потока из ПЖ через синусоиды в коронарное русло, в диастолу направление кровотока меняется, что в случае крупных фистул может привести к обкрадыванию коронарного кровотока ПЖ и steal синдрому. В данном случае возможно рассмотреть декомпрессию ПЖ.

Второй тип включает в себя синусоиды с проксимальным или дистальным стенозом коронарной артерии (рис. 1*B*). В зависимости от расположения стеноза относительно миокардиальных синусоид преимущественная перфузия миокарда в систолу происходит дезоксигенированной кровью из ПЖ с обкрадыванием коронарного кровотока ПЖ или ишемией.

Стенозы коронарных артерий образуются в результате гиперплазии интимы и медии, с последующим развитием фиброза и облитерации просвета (рис. 2) [11].

Кроме того, пристеночное напряжение сдвига (ПНС) стенки коронарной артерии и турбулентность коронарного кровотока рядом с миокардиальными синусоидами могут играть важную этиологическую роль в развитии стеноза коронарных артерий (рис. 3).

ПНС – это тангенциальная сила, действующая на поверхность эндотелия, которая возникает в результате трения текущей крови [12]. Данная величина пропорциональна градиенту скорости (dv/dy) около стенки сосуда (эндотелия), т.е. насколько быстро увеличивается скорость кровотока при перемещении из точки на эндотелии в смежную

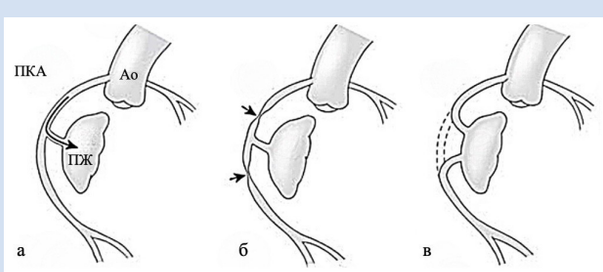


Рисунок 1. Миокардиальные синусоиды у новорожденного с АЛА ИМЖП. *A* – I тип (без стеноза коронарных артерий); *B* – II тип (проксимальные и дистальные стенозы коронарных артерий); *C* – III тип (окклюзия проксимального сегмента коронарной артерии) [10]
Примечание: *Ао – аорта; ПКА – правая коронарная артерия; ПЖ – правый желудочек.*
Figure 1. Myocardial sinusoids in a newborn with PA/IVS. *A* – type I (without coronary artery stenosis); *B* – type II (proximal and distal coronary artery stenosis); *C* – type III (occlusion of the proximal segment of the coronary artery) [10]
Note: *Ao – aorta; RCA – right coronary artery; RV – right ventricle.*

точку в перпендикулярном направлении, от эндотелия к центру сосуда [12, 13]. Отсюда следует, что низкие значения ПНС связаны с низкими локальными скоростями и, следовательно, с большим временем пребывания крови в контакте с эндотелием. Таким образом ПНС определяется как произведение вязкости крови (μ) и радиального градиента скорости крови (dv/dy) на поверхности эндотелия и выражается в единицах дин/см^2 (рис. 3). В ряде исследований было продемонстрировано, что низкое значение ПНС связано с повышенным количеством молекулярных, клеточных и сосудистых факторов, ответственных за пролиферацию интимы и медии с последующим фиброзным изменением.

Третий тип включает в себя синусоиды с проксимальной окклюзией коронарной артерии, что приводит к обязательному ПЖЗКК изолированного миокарда (рис. 4).

Четвертая и самая тяжелая форма с полной атрезией устья правой или левой коронарной артерии, в результате чего весь коронарный кровоток зависит от ПЖ (рис. 5) [14].

При полном ПЖЗКК с отсутствием аортокоронарных соединений вероятность коллатерализации отсутствует. Эта форма АЛА ИМЖП в итоге всегда приводит к летальному исходу, и единственным вариантом лечения является ранняя трансплантация сердца.

Патофизиология

«Нативная» физиология АЛА ИМЖП похожа на любую другую форму единственного желудочка с дуктус-зависимым легочным кровотоком (рис. 6). Системная венозная кровь, возвращающаяся в сердце, поступает в правое предсердие, а затем в ПЖ, но из-за атрезии клапана ЛА кровь из ПЖ возвращается обратно в правое предсердие через несостоятельный ТК. Затем системный венозный возврат попадает в левое предсердие через овальное окно/дефект, где смешивается с легочным венозным возвратом, что приводит к перегрузке левого желудочка (ЛЖ), а также смешанной сатурации в системном русле и коронарных артериях. Если присутствуют миокардиальные синусоиды ПЖ при состоятельном ТК, венозная кровь выбрасывается в систему коронарных артерий во время систолы ПЖ. Последующий легочный кровоток определяется размером ОАП [15].

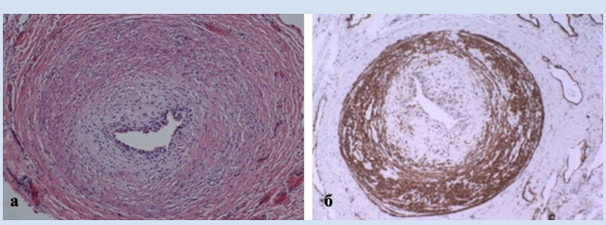


Рисунок 2. *А* – выраженный стеноз просвета проксимального сегмента передней нисходящей коронарной артерии [гематоксилин-эозин (H&E), исходное увеличение ×20]; *В* – гиперплазия интимы и медии, иммунногистохимия (CD31 (PECAM-1) – молекула адгезии эндотелиальных клеток и тромбоцитов в эндотелии сосудов, в ИГХ используется как маркер для окрашивания эндотелия сосудов в гистологических срезах тканей), оригинальное увеличение × 20)

Figure 2. *A* – pronounced stenosis of the lumen of the proximal segment of the anterior descending coronary artery [hematoxylin-eosin (H&E), initial magnification ×20]; *B* – hyperplasia of intima and media, immunohistochemistry (CD31 (PECAM-1) is an adhesion molecule of endothelial cells and platelets in the vascular endothelium, used in IHC as marker for staining vascular endothelium in histological tissue sections), original magnification × 20)

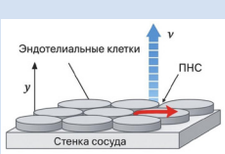


Рисунок 3. Пристеночное напряжение сдвига
Примечание: *v – скорость кровотока, y – высота от эндотелия; ПНС – пристеночное напряжение сдвига;*

Figure 3. Wall shear stress
Note: *v is the blood flow velocity, y is the height from the endothelium; WSS – wall shear stress.*

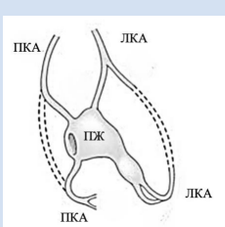


Рисунок 4. Схематичные изображения ПЖ у пациента с ПЖЗКК. Пунктирные линии указывают на окклюзию коронарных артерий
Примечание: *ЛКА – левая коронарная артерия; ПЖ – правый желудочек; ПКА – правая коронарная артерия.*

Figure 4. Schematic images of the pancreas in a patient with pancreatic cancer. Dotted lines indicate occlusion of the coronary arteries
Note: *LCA – left coronary artery; RCA – right coronary artery; RV – right ventricle.*

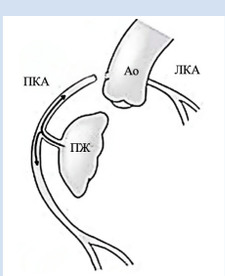


Рисунок 5. Окклюзия устья правой коронарной артерии
Примечание: *Ao – аорта; ЛКА – левая коронарная артерия; ПЖ – правый желудочек; ПКА – правая коронарная артерия.*

Figure 5. Obstruction of the right coronary artery (RCA)
Note: *Ao – aorta; LCA – left coronary artery; RCA – right coronary artery; RV – right ventricle.*

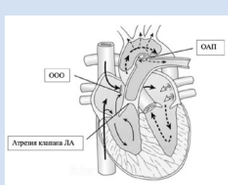


Рисунок 6. Схематичное представление кровотока у новорожденных с АЛА ИМЖП. Обязательное шунтирование крови справа налево на уровне предсердий через ООО/дефект. Легочный кровоток зависит от функционирования артериального протока. Черные стрелки – венозная кровь; белые стрелки – артериальная кровь; стрелки с пунктиром – смешанная кровь [15]
Примечание: *ЛА – легочная артерия; ОАП – открытый артериальный проток; ООО – открытое овальное окно.*

Figure 6. A schematic representation of blood flow in newborns with PA/IVS, showing mandatory bypass of blood from the right to the left at the atrial level via the PFO /defect, with pulmonary blood flow dependent on the functionality of the ductus arteriosus. (Black arrows indicate venous blood, white arrows indicate arterial blood, and dotted arrows indicate mixed blood) [15]
Note: *PA – pulmonary artery; OAD – open arterial duct; OOW – open oval window.*

Клиническая картина

Внутриутробная гемодинамика зависит от анатомического варианта порока. Так состояние плода при АЛА ИМЖП с относительно состоятельным ТК и отсутствии других аномалий развития, страдает мало. Выраженная трикуспидальная регургитация может приводить к развитию тяжелой сердечной недостаточности, в таком случае риск внутриутробной гибели крайне высокий вследствие низкого системного давления, тяжелой гипоплазии и недостаточности ПЖ.

При относительно нормальных размерах ТК и ПЖ дети рождаются со стабильной гемодинамикой.

После рождения артериальный проток остается единственным источником легочного кровотока. Клиническими проявлениями АЛА ИМЖП у новорожденных являются снижение сатурации и цианоз, прогрессирующие по мере закрытия ОАП. Редко встречается клиника низкого сердечного выброса со снижением периферической перфузии что позволяет заподозрить в первую очередь ишемию миокарда за счет выраженных коронарных фистул или ПЖЗКК или, редко, за счет рестриктивного межпредсердного сообщения.

Причинами летального исхода являются гипоксемический криз после закрытия ОАП и, как следствие, тяжелый цианоз, ацидоз и острая сердечная недостаточность за счет выраженной гипоксемии и/или ишемии миокарда. В редких случаях возможна более длительная выживаемость пациентов с неоперированным ВПС, однако для этого требуется сохранение постоянного диаметра ОАП в пределах 3–3,5 мм или адекватный коллатеральный кровоток от аорты к ЛА. Без соответствующего анестезиологического пособия и/или хирургического лечения в неонатальном периоде у 50% пациентов смерть наступает в течение первых 2 недель жизни [16].

Диагностика

Пренатальная диагностика позволяет определять прогноз для ребенка, планировать родоразрешение и раннее оперативное лечение новорожденных с АЛА ИМЖП в специализированных центрах, начать раннюю инфузию простагландина E1 (PGE1) сразу же после рождения ребенка, чтобы поддерживать ОАП в качестве «стабильного источника» легочного кровотока до хирургической коррекции или паллиативного эндоваскулярного лечения в первые несколько дней жизни. В недавно опубликованном исследовании общий показатель выявляемости АЛА ИМЖП в пренатальном периоде с применением эхокардиографии (ЭхоКГ) составил 100% [17]. Пренатальная диагностика АЛА ИМЖП должна осуществляться по стандартному протоколу, включающему в себя четырехкамерную позицию, исследование выходных трактов правого и ЛЖ, короткую ось на уровне желудочков сердца, трехсосудистый срез, проекцию длинной оси дуги аорты и артериального протока.

При исследовании отмечается уменьшение абсолютных и относительных размеров ПЖ, часто короткий шарообразный ПЖ (рис. 7*A*). Также определяется уменьшение абсолютных и относительных размеров трикуспидального клапана, увеличение правого предсердия, коррелирующее со степенью трикуспидальной регургитации. При сканировании ВОПЖ определяется отсутствие прямого потока через клапан ЛА. Иногда в толще стенки ПЖ визуализируются низкоскоростные потоки коронарных фистул (рис. 7*B*).

Постнатальная диагностика включает в себя широкий спектр методов исследования. Основным методом скрининга и углубленной диагностики порока является ЭхоКГ.

Эхокардиография

При проведении ЭхоКГ у новорожденных при подозрении на АЛА ИМЖП особое внимание следует оценить [19]:

- Анатомию ЛА и ВОПЖ: подтверждение диагноза АЛА ИМЖП, тип атрезии: мембранозный или мышечный. Размеры ствола и ветвей ЛА
- Состояние ПЖ: наличие приточного, отточного, и трабекулярного отделов ПЖ, размер и сократимость ПЖ
- Состояние трикуспидального клапана (Z-score фиброзного кольца, морфологию створок, выраженность регургитации)
- Направление и величина сброса крови на уровне межпредсердной перегородки (МПП)
- Имеются ли аномалии развития коронарных артерий
- Проходимость и размер артериального протока
- Оценка размеров и сократимости ЛЖ, морфо-

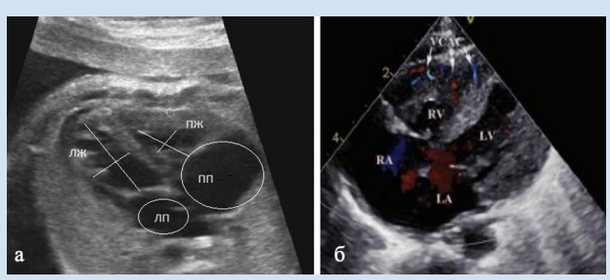


Рисунок 7. Четырехкамерная позиция: *A* – визуализируются малый относительный и абсолютный размер правого желудочка, увеличение полости правого предсердия; *B* – в толще правого желудодочка визуализируются потоки коронарных фистул [18]
Примечание: *ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие.*
Figure 7. Four-chamber position: *A* – the small relative and absolute size of the right ventricle, an increase in the cavity of the right atrium are visualized; *B* – flows of coronary fistulas are visualized in the thickness of the right ventricle
Note: *LA – left atrium; LV – left ventricle; RA – right atrium; RV – right ventricle.*

логии митрального клапана, анатомии системного и легочного венозного возврата, анатомии дуги аорты

• ВОПЖ и ЛА.

Выходной тракт ПЖ можно оценить во всех плоскостях, но лучше всего он визуализируется в субкостальной и парастернальной позициях, по короткой оси. Определяется отсутствие прямого потока в ЛА, ретроградное заполнение ствола ЛА через ОАП (рис 8*B*).

Тип атрезии ЛА (мембранозный или мышечный) можно определить в парастернальной позиции по короткой и длинной оси (рис. 8*A*).

Оцениваются также размеры фиброзного кольца, ствола и ветвей ЛА, наличие гипертрофии миокарда ВОПЖ (рис. 9). Ветви ЛА обычно хорошо развиты визуализируются в парастернальной позиции по короткой оси.

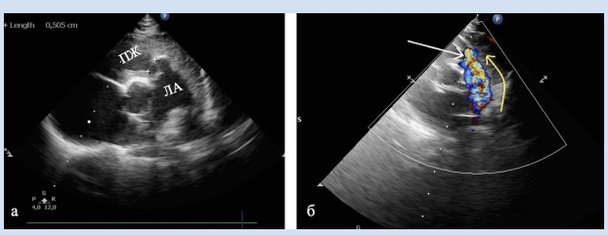


Рисунок 8. ЭхоКГ новорожденного с АЛА ИМЖП, парастернальная позиция, короткая ось: *A* – эхокардиографическое изображение предполагает мембранозную легочную атрезию; *B* – режиме ЦДК, визуализируется отсутствие прямого потока в ЛА, ретроградное заполнение ствола легочной артерии через ОАП
Примечание: *ЛА – легочная артерия; ПЖ – правый желудочек.*
Figure 8. Echo of a newborn with PA/IVS, parasternal position, short axis: *A* – the echocardiographic image suggests membranous pulmonary atresia; *B* – The absence of direct flow into the PA, retrograde filling of the trunk of the pulmonary artery through the PDA is visualized
Note: *PA – pulmonary artery; RV – right ventricle.*

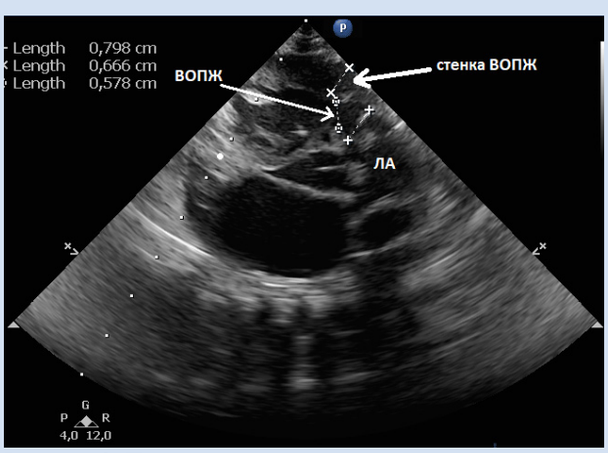


Рисунок 9. Парастернальная позиция, короткая ось. Оценка размеров выходного отдела правого желудочка и клапана легочной артерии
Примечание: *ВОПЖ – выходной отдел правого желудочка.*
Figure 9. Parasternal position, short axis. Assessment of the size of the outlet section of the right ventricle and the pulmonary artery valve
Note: *RVOT – right ventricular outflow tract.*

Правый желудочек

Морфологические характеристики ПЖ требуют детальной оценки во время ЭхоКГ. Как правило, размер ПЖ прямо пропорционален размеру ТК. В структурно нормальном сердце ПЖ трехпартитный, состоящий из приточной, трабекулярной и инфундибулярной части. Визуализировать ПЖ можно из апикального доступа в четырехкамерном сечении или из субкостального доступа. Оценивается размер ПЖ с расчетом Z score: длина притока, длина оттока, площадь и выраженность гипертрофии ПЖ. Таже проводится оценка сократительной способности ПЖ. Оценка структуры ПЖ, крайне важна, так как она коррелирует с прогнозом и выживаемостью. Например, если правый желудок является трехкомпонентным, с умеренной гипоплазией новорожденные могут пойти по пути бивентрикулярной коррекции порока, при условии, что все остальные морфологические характеристики не препятствуют бивентрикулярной коррекции. С другой стороны, резкая гипоплазия с выраженным синусоидальным кровотоком коррелирует с плохим прогнозом (рис. 10*A, B*).

Трехстворчатый клапан

Оценка анатомии ТК имеет решающее значение для данной когорты пациентов, так как размеры ПЖ тесно коррелируют с диаметром кольца ТК, что влияет на тип хирургической коррекции. Оценка ТК должна включать размер кольца ТК, морфологию створок и состоятельность клапана. Измерение следует выполнять из апикальной позиции в четырехкамерном сечении или из парастернального доступа по длинной оси. Результат измерения выражают в виде Z score. Для оценки степени тяжести недостаточности ТК выполняют цветное допплеровское картирование (рис. 11*A, B*).

Межпредсердная перегородка

Новорожденные с АЛА ИМЖП гемодинамически зависят от обязательного шунтирования крови справа налево на уровне МПП для поддержания

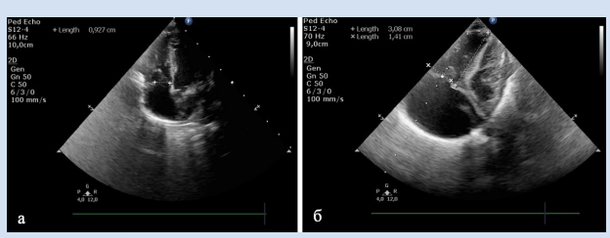


Рисунок 10. Апикальная 4-камерная позиция у новорожденного с АЛА ИМЖП: *A* – выраженная гипоплазия полости правого желудочка, функционирует только приточный отдел; *B* – правый желудочек нормальных размеров, трехпартитный
Figure 10. Apical 4-chamber position in a newborn with PA/IVS: *A* – severe hypoplasia of the right ventricular cavity, only the supply side is functioning; *B* – the right ventricle of normal size, three-partite

сердечного выброса и системной перфузии. Наиболее информативным для исследования сброса на уровне МПП и его измерения является субкостальная позиция датчика. Турбулентность потока сбрасываемой крови при цветном доплеровском картировании, стойкое отклонение межпредсерднвлево свидетельствует о рестриктивном характере открытого овального окна/дефекта МПП (рис. 12*A, B*). Необходимо измерять максимальную и среднюю скорость кровотока, градиент давления на уровне межпредсердного сообщения более 6 мм рт ст, подтверждает рестриктивность межпредсердного сообщения.

Коронарные артерии

С помощью ЭхоКГ можно определить анатомию проксимальных сегментов коронарных артерий и наличие миокардиальных синусоид, со стандартными парастернальными позициями по короткой и длинной оси. Во избежание искажения во время визуализации необходимо снизить предел Найквиста до 0,2–0,4% м/с и целенаправленно выводить кровоток между полостью ПЖ и его миокардом. Двунаправленный поток в коронарных артериях также должен вызвать подозрение на наличие миокардиальных синусоид (рис. 13).

Открытый артериальный проток

Размер и функцию открытого артериального протока (ОАП) исследуют в парастернальной позиции по короткой оси, супрастрнальной позиции (рис. 14*A, B*). Направление кровотока через ОАП, при АЛА ИМЖП исключительно слева направо. ОАП при АЛА ИМЖП часто имеет большую протяженность и извитой ход. Также эхокардиогрфическая оценка ОАП применяется не только для диагностики порока, но и для контроля размера на фоне инфузии простагландинов.

Детальная оценка других структур сердца

Кроме оценки анатомии правых камер сердца,

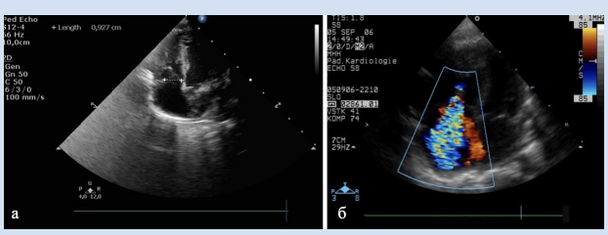


Рисунок 11. ЭхоКГ. Апикальная 4-камерная позиция у новорожденного с АЛАИМЖП: *A* – расширенное правое предсердие с гипоплазией трехстворчатого клапана и правого желудочка; *B* – цветная допплерография демонстрирует выраженную трикуспидальную регургитацию

Figure 11. Echo. Apical 4-chamber position in a newborn with PA/IVS: *A* – dilated right atrium with tricuspid valve and right ventricular hypoplasia; *B* – color dopplerography demonstrates pronounced tricuspid regurgitation

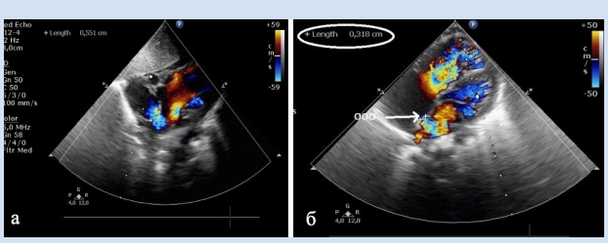


Рисунок 12. ЭхоКГ, субкостальная позиция в режиме ЦДК у новорожденного с АЛА ИМЖП: *A* – расширенное правое предсердие, право-левый ламинарный сброс по межпредсердному дефекту; *B* – субкостальная позиция в режиме ЦДК у новорожденного с АЛА ИМЖП демонстрирует расширенное правое предсердие, право-левый турбулентный сброс малого диаметра по межпредсердному дефекту (рестриктивное МПС)

Figure 12. Echo, subcostal position in the CDI mode in a newborn with PA/IVS: *A* – dilated right atrium, right-left laminar discharge due to an atrial defect; *B* – subcostal position in the CDI mode in a newborn with PA/IVS demonstrates an enlarged right atrium, right-left small-diameter turbulent discharge due to an atrial defect

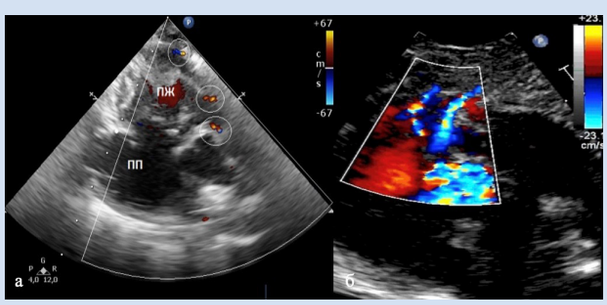


Рисунок 13. Парастернальная позиция короткая ось в режиме ЦДК у новорожденного с АЛА ИМЖП: *A* – множественные потоки синусоид в миокарде гипертрофированного ПЖ; *B* – на уровне корня аорты демонстрирует обратный поток в правой коронарной артерии и инфундибулярной ветви, что свидетельствует о значимом ПЖ-коронарном соединении

Примечание: *ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие.*

Figure 13. The parasternal position of the short axis in the CDI mode in a newborn with PA/IVS: *A* – multiple sinusoids flow in the myocardium of a hypertrophied pancreas; *B* – at the level of the aortic root demonstrates a reverse flow in the right coronary artery and infundibular branch, which indicates a significant RV-coronary junction

Note: *RA – right atrium; RV – right ventricle.*

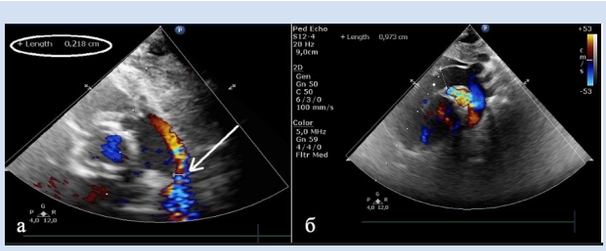


Рисунок 14. *A* – Парастернальная позиция короткая ось в режиме ЦДК у новорожденного с АЛА ИМЖП: рестриктивный лево-правый сброс по ОАП диаметром 2,2 мм; *B* – Супрастернальная позиция короткая ось в режиме ЦДК у новорожденного с АЛА ИМЖП лево-правый сброс на уровне широкого ОАП

Figure 14. *A* – The parasternal position is a short axis in the CDI mode in a newborn with PA/IVS: restrictive left-right discharge along the PDA with a diameter of 2.2 mm. *B* – Suprasternalnaya position short axis in the CDI mode in a newborn with PA/IVS left-right reset at the level of a wide PDA

для прогноза и планирования хирургического лечения важно оценить и другие структуры сердца: размеры, сократительную способность и толщину миокарда ЛЖ (рис 15*A, B*), морфологию и функцию митрального клапана, исключить редкое сочетание АЛА ИМЖП с патологией выходного отдела ЛЖ и аортального клапана. Также необходимо провести предварительную диагностику аномалий системного и легочного возврата. Методика оценки этих параметров не отличатся от стандартной ЭхоКГ-практики.

Несмотря на «универсальность» ЭхоКГ-метода требуется дополнительная информация о коронарной циркуляции, как о первостепенном предикторе исхода хирургического лечения. Поэтому часто необходима катетеризация сердца с помощью серии ангиограмм для детализации



Рисунок 15. *A* – четырехкамерная апикальная позиция: базальный размер и длина притока левого желудочка; *B* – парастернальная позиция, длинная ось: оценка размера и функции левого желудочка

Figure 15. *A* – four-chamber apical position in a newborn with PA/IVS: basal size and length of left ventricular outflow; *B* – parasternal position of the long axis in a newborn with PA/IVS: assessment of the size and function of the left ventricle

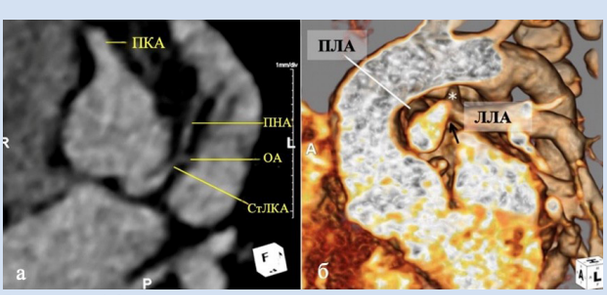


Рисунок 16. *A* – расширенная ПКА с гипоплазией дистальной части ствола ЛКА, передней нисходящей и огибающей коронарных артерий; *B* – трехмерная реконструкция, артериальный проток (*) впадает в левую легочную артерию (отмечена черной стрелкой), стеноз левой ЛА визуализируется проксимальнее места впадения протока (стрелка) [20]

Примечание: *ЛЛА – левая легочная артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПЛА – правая легочная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; СтЛКА – ствол левой коронарной артерии.*

Figure 16. *A* – dilated RCA with hypoplasia of the distal part of the LCA, anterior descending and circumflex coronary arteries; *B* – three-dimensional reconstruction of a three-dimensional image viewed from the left front oblique projection (the ductus arteriosus (*) flows into the left pulmonary artery (marked with a black arrow), stenosis of the left PA is visualized proximal to the confluence of the duct (arrow)) [20]

Note: *ADA – anterior descending artery; Cx – circumflex artery; LCAT – left coronary artery trunk; LPA – left pulmonary artery; RCA – right coronary artery. RPA – right pulmonary artery.*

диагноза, который включает в себя оценку миокардиальных синусоид и ПЖЗКК. Кроме того, для планирования хирургических или эндоваскулярных паллиативных методов коррекции порока требуется выполнение МСКТ для детализации анатомии порока и определения последующей тактики ведения пациента.

Компьютерная томография

Компьютерная томография обладает высокой разрешающей способностью при оценке внутрисердечных и экстракардиальных аномалий, позволяет получать двух- и трехмерную реконструкцию соответствующего порока. Хотя КТ не может напрямую подтвердить ПЖЗКК, она может идентифицировать стеноз или окклюзию коронарных артерий и подтвердить наличие миокардиальных синусоид (рис. 16*A, B*) [20].

Катетеризация сердца в период новорожденности

Более детальное гемодинамическое и ангиографическое исследование необходимо даже в том случае, если диагноз установлен с помощью ЭхоКГ и МСКТ.

Процедура катетеризации сердца особенно важна для пациентов, у которых рассматривается декомпрессия ПЖ при помощи паллиативных эндоваскулярных вмешательств. Основной ее целью является оценка ПЖЗКК. Диагноз ПЖЗКК ставится, когда кровоснабжение значительной части миокарда зависит от ПЖ. Ангиографические критерии диагностики ПЖЗКК включают стеноз 2 или более сегментов коронарных артерий или атрезию устья коронарной артерии, когда сегменты дистальнее обструкции и соответствующий

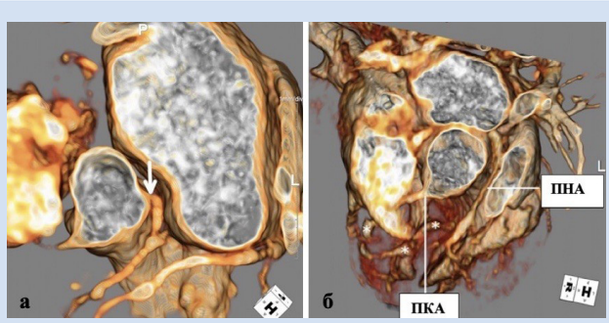


Рисунок 17. Трехмерная объемная реконструкция, в аксиальной позиции: *A* – дискретный стеноз устья ствола ЛКА (стрелка); *B* – протяженный стеноз проксимального сегмента ПКА. Имеются множественные синусоиды (*) между правым желудочком и обеими коронарными артериями [20]

Примечание: *ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия.*

Figure 17. Three-dimensional volumetric reconstruction, in the axial position: *A* – a discrete stenosis of the LCA (arrow); *B* – extensive stenosis of the proximal segment of the ADA. There are multiple sinusoids (*) between the right ventricle and both coronary arteries [20]

Note: *ADA – anterior descending artery; RCA – right coronary artery.*

REVIEWS

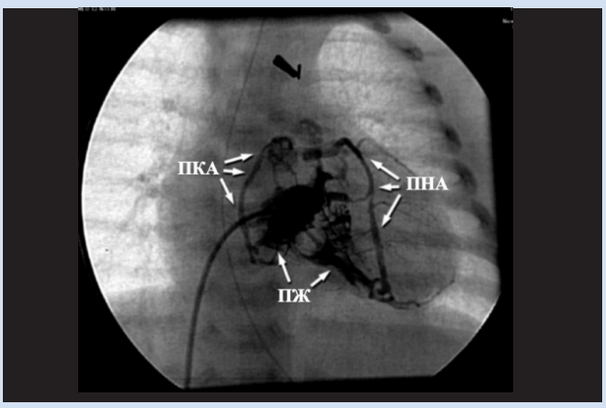


Рисунок 18. Правая вентрикулография у пациента с атрезией легочной артерии и интактной межжелудочковой перегородкой, которая выявляет заполнение правого желудочка, правой и левой коронарных артерий. Полость правого желудочка гипоплазирована, с выраженными мышечными трабекулами [21]
Примечание: *ПЖ – правый желудочек; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия.*
Figure 18. Right ventriculography in a patient with PA/IVS. The cavity of the right ventricle is hypoplastic, with pronounced muscular trabeculae [21]
Note: *ADA – anterior descending artery; RCA – right coronary artery; RV – right ventricle.*

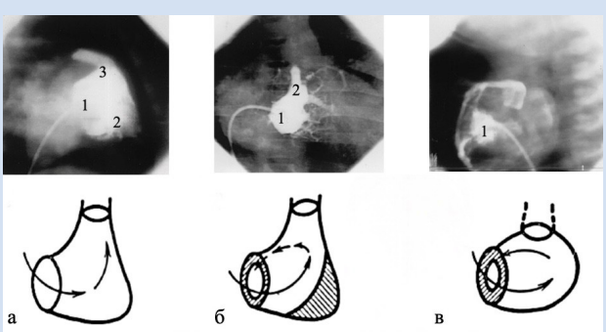


Рисунок 19. Ангиографическая классификация АЛА ИМЖП по И.И. Беришвили: *А* – трехпартитный ПЖ; *В* – двухпартитный ПЖ, в. однопартитный ПЖ [22]
Figure 19. Angiographic classification of PA/IVS according to I.I. Berishvili: *A* – three-part RV; *B* – two-part RV, B. one-part RV [22]

миокард кровоснабжаются через синусоиды из ПЖ (рис. 18) [20].

Помимо определения ПЖЗКК ангиография ПЖ дает важную информацию о его размере и компонентах. Согласно классификации, предложенной C. Bull и его коллегами, которую можно применить и в качестве ангиографической классификации (по И.И. Беришвили), гипоплазия ПЖ делится на три степени: легкая – нормально развитый ПЖ, состоящий из трех частей, средняя – гипоплазированный ПЖ с «функционально» отсутствующей трабекулярной частью и резко гипоплазированный ПЖ «овоидной» формы, состоящий из приточной части (рис. 19*A, B, C*) [22].

Заключение

Уникальность АЛА ИМЖП отличается гетерогенностью. Понимание морфологии порока в каждом конкретном случае возможно только после детальной гемодинамической и анатомической оценки с применением функциональных и лучевых методов диагностики. Катетеризация сердца позволяет подтвердить или опровергнуть наличие ПЖЗКК, что в последующем повлияет на тактику ведения новорожденного и исход лечения.

Конфликт интересов

Рзаева К.А. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Кузнецова П.А. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ляпунова А.А. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Матвеева Е.П. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Сойнов И.А. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Горбатых А.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Рзаева Ксения Асифовна, кандидат медицинских наук научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории интервенционной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7254-0733

Кузнецова Полина Анатольевна, ординатор по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, стажер-исследователь научно-исследовательской лаборатории интервенционной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-9212-5242

Author Information Form

Rzaeva Ksenia A., PhD, Researcher, Research Laboratory of Endovascular surgery, Physician of the Department of Endovascular surgery, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7254-0733

Kuznetsova Polina A., Resident, Department of Endovascular surgery, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-9212-5242

Ляпунова Анна Александровна, кандидат медицинских наук врач – детский кардиолог федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8208-4812

Lyapunova Anna A., PhD, Pediatric Cardiologist, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8208-4812

Матвеева Елена Павловна, кандидат медицинских наук доцент кафедры анатомии человека федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0859-5873

Matveeva Elena P., PhD, Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0859-5873

Сойнов Илья Александрович, доктор медицинских наук заведующий научно-исследовательским отделом врожденных пороков сердца, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, старший научный сотрудник центра новых хирургических технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3691-2848

Soynov Ilya A., PhD, MD, Head of the Research Department of Congenital Heart Defects, Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiac surgery for Congenital Heart Defects, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3691-2848

Горбатых Артем Викторович, кандидат медицинских наук заведующий научно-исследовательской лабораторией интервенционной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4017-4198

Gorbatykh Artem V., PhD, Head of the Research Laboratory of Endovascular surgery; Physician, Department of Endovascular surgery, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4017-4198

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gorla S. R., Thomas A., Singh A. P. Pulmonary atresia with intact ventricular septum //StatPearls [Internet]. – StatPearls Publishing, 2025.

2. Gray S. B. Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum //Manual of Cardiac Care in Children. – Cham: Springer Nature Switzerland, 2025. – С. 183-194.

3. Sukhavasi A., McHugh-Grant S., Glatz A.C., Mondal A., Griffis H., Burnham N., Chen J.M., Mascio C.E., Gaynor J.W., Spray T.L., Fuller S.M. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: Intended strategies. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022;164(5):1277-1288. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.11.104.

4. Kutsche L.M., Van Mierop L.H. Pulmonary atresia with and without ventricular septal defect: a different etiology and pathogenesis for the atresia in the 2 types? Am J Cardiol. 1983;51(6):932-5. doi: 10.1016/s0002-9149(83)80168-4.

5. Bichell D.P. Pulmonary atresia with intact ventricular septum. In: Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak P.J., et al.eds. Critical Heart Disease in Infants and Children. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2006:767-776.

6. Weaver K.N., Chen J., Shikany A., White P.S., Prada C.E., Gelb B.D., Cnota J.F., Pediatric Cardiac Genomics Consortium Investigators*. Prevalence of Genetic Diagnoses in a Cohort With Valvar Pulmonary Stenosis. Circ Genom Precis Med. 2022;15(4):e 003635.

7. Hirata Y., Chen J.M., Quaegebeur J.M., Hellenbrand W.E., Mosca R.S. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: limitations of catheter-based intervention. Ann Thorac Surg. 2007;84(2):574-9; discussion 579-80. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.003.

8. Eitoku T., Kasahara S., Baba K., Kotani Y. Impact of decompression of the right ventricle on the sinusoidal communications in pulmonary atresia and intact ventricular septum. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022;163(6):2210-2215. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.08.083.

9. Anderson R.H., Spicer D. Fistulous communications with the coronary arteries in the setting of hypoplastic ventricles. Cardiol Young. 2010; 20 Suppl 3:86-91.

doi: 10.1017/S1047951110001125.

10. Giglia T.M., Mandell V.S., Connor A.R., Mayer J.E. Jr, Lock J.E. Diagnosis and management of right ventricle-dependent coronary circulation in pulmonary atresia with intact ventricular septum. Circulation. 1992;86(5):1516-28. doi: 10.1161/01.cir.86.5.1516.

11. Хелимский Д.А., Бадоян А.Г., ЭралиевТ.К., Крестьянинов О. В. Особенности локальной гемодинамики и формирования атеросклеротического поражения в бифуркациях коронарных артерий. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(5):3900. doi:10.15829/1560-4071-2020-3900.

12. Dhawan S.S., Avati Nanjundappa R.P., Branch J.R., Taylor W.R., Quyyumi A.A., Jo H., McDaniel M.C., Suo J., Giddens D., Samady H. Shear stress and plaque development. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010; 8(4):545-56. doi:10.1586/erc.10.28.

13. Lu J., Yu J., Shi H. Feasibility Study of Computational Fluid Dynamics Simulation of Coronary Computed Tomography Angiography Based on Dual-Source Computed Tomography. J Clin Med Res. 2017; 9(1):40-5. doi:10.14740/jocmr2623w.

14. Eisses M.J., Jimenez N., Permut L., Jones T.K., Jonmarker C. Absent aortocoronary connections in a neonate with pulmonary atresia and an intact ventricular septum. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2008; 22:98-101. doi: 10.1053/j.jvca.2006.11.008.

15. Chikkabyrappa S.M., Loomba R.S., Tretter J.T. Pulmonary Atresia With an Intact Ventricular Septum: Preoperative Physiology, Imaging, and Management. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2018 ;22(3):245-255. doi: 10.1177/1089253218756757.

16. Hanley F.L., Sade R.M., Blackstone E.H., Kirklin J.W., Freedom R.M., Nanda N.C. Outcomes in neonatal pulmonary atresia with intact ventricular septum. A multiinstitutional study. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993; 105:406-423, 424-427.

17. Huang Q., Dang T., Zhan Z., Weng Z., Ling W., Tian H., Wu Q. Prenatal diagnosis of pulmonary atresia with intact ventricular septum: a single-center study in China. Cardiovasc Ultrasound. 2025;23(1):12. doi: 10.1186/s12947-025-00348-0.

18. Kleideiter U., Dalla Pozza R., Haas N.A. Pädiatrische Echokardiografie. – Stuttgart: Thieme, 2019.

19. Liu L., Wang H., Cui C., Li Y., Liu Y., Wang Y., Fan T., Peng B. Prenatal echocardiographic classification and prognostic evaluation strategy in fetal pulmonary atresia with intact ventricular septum. Medicine (Baltimore). 2019; 98(42):e17492. doi: 10.1097/MD.0000000000017492.

20. Boucek K., Hlavacek A. The Utility of CT Angiography in Neonates with Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum and Concern for Right Ventricular Dependent Coronary Circulation: Case Series. Pediatr Cardiol. 2023; 44(6):1342-1349. doi: 10.1007/s00246-022-03055-z.

21. lvaro Galindo, Stacy E. Drant, Pulmonary atresia with intact ventricular septum (PA/IVS): diagnostic and interventional cardiac catheterization in the neonate. Progress in Pediatric Cardiology. 13(3). 2001; 177-182. doi: 10.1016/S1058-9813(01)00104-7.

22. Алекси-Месхишвили В.В., Беришвили И.И. Атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой. Грудная хирургия. 6. 1987; 71-75.

REFERENCES

1. Gorla S. R., Thomas A., Singh A. P. Pulmonary atresia with intact ventricular septum //StatPearls [Internet]. – StatPearls Publishing, 2025.

2. Gray S. B. Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum //Manual of Cardiac Care in Children. – Cham: Springer Nature Switzerland, 2025. – С. 183-194.

3. Sukhavasi A., McHugh-Grant S., Glatz A.C., Mondal A., Griffis H., Burnham N., Chen J.M., Mascio C.E., Gaynor J.W., Spray T.L., Fuller S.M. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: Intended strategies. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022;164(5):1277-1288. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.11.104.

4. Kutsche L.M., Van Mierop L.H. Pulmonary atresia with and without ventricular septal defect: a different etiology and pathogenesis for the atresia in the 2 types? Am J Cardiol. 1983;51(6):932-5. doi: 10.1016/s0002-9149(83)80168-4.

5. Bichell D.P. Pulmonary atresia with intact ventricular septum. In: Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak P.J., et al.eds. Critical Heart Disease in Infants and Children. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2006:767-776.

6. Weaver K.N., Chen J., Shikany A., White P.S., Prada C.E., Gelb B.D., Cnota J.F., Pediatric Cardiac Genomics Consortium Investigators*. Prevalence of Genetic Diagnoses in a Cohort With Valvar Pulmonary Stenosis. Circ Genom Precis Med. 2022;15(4):e 003635.

7. Hirata Y., Chen J.M., Quaegebeur J.M., Hellenbrand W.E., Mosca R.S. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: limitations of catheter-based intervention. Ann Thorac Surg. 2007;84(2):574-9; discussion 579-80. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.003.

8. Eitoku T., Kasahara S., Baba K., Kotani Y. Impact of decompression of the right ventricle on the sinusoidal communications in pulmonary atresia and intact ventricular septum. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022;163(6):2210-2215. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.08.083.

9. Anderson R.H., Spicer D. Fistulous communications with the coronary arteries in the setting of hypoplastic ventricles. Cardiol Young. 2010; 20 Suppl 3:86-91.

doi: 10.1017/S1047951110001125.

10. Giglia T.M., Mandell V.S., Connor A.R., Mayer J.E. Jr, Lock J.E. Diagnosis and management of right ventricle-dependent coronary circulation in pulmonary atresia with intact ventricular septum. Circulation. 1992;86(5):1516-28. doi: 10.1161/01.cir.86.5.1516.

11. Khelimsky D.A., Badoyan A.G., Eraliev T.K.,

Krestyaninov O.V. Features of local hemodynamics and the formation of atherosclerotic lesions in coronary artery bifurcation. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(5):3900. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3900.

12. Dhawan S.S., Avati Nanjundappa R.P., Branch J.R., Taylor W.R., Quyyumi A.A., Jo H., McDaniel M.C., Suo J., Giddens D., Samady H. Shear stress and plaque development. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010; 8(4):545-56. doi:10.1586/erc.10.28.

13. Lu J., Yu J., Shi H. Feasibility Study of Computational Fluid Dynamics Simulation of Coronary Computed Tomography Angiography Based on Dual-Source Computed Tomography. J Clin Med Res. 2017; 9(1):40-5. doi:10.14740/jocmr2623w.

14. Eisses M.J., Jimenez N., Permut L., Jones T.K., Jonmarker C. Absent aortocoronary connections in a neonate with pulmonary atresia and an intact ventricular septum. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2008; 22:98-101. doi: 10.1053/j.jvca.2006.11.008.

15. Chikkabyrappa S.M., Loomba R.S., Tretter J.T. Pulmonary Atresia With an Intact Ventricular Septum: Preoperative Physiology, Imaging, and Management. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2018 ;22(3):245-255. doi: 10.1177/1089253218756757.

16. Hanley F.L., Sade R.M., Blackstone E.H., Kirklin J.W., Freedom R.M., Nanda N.C. Outcomes in neonatal pulmonary atresia with intact ventricular septum. A multiinstitutional study. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993; 105:406-423, 424-427.

17. Huang Q., Dang T., Zhan Z., Weng Z., Ling W., Tian H., Wu Q. Prenatal diagnosis of pulmonary atresia with intact ventricular septum: a single-center study in China. Cardiovasc Ultrasound. 2025;23(1):12. doi: 10.1186/s12947-025-00348-0.

18. Kleideiter U., Dalla Pozza R., Haas N.A. Pädiatrische Echokardiografie. – Stuttgart: Thieme, 2019.

19. Liu L., Wang H., Cui C., Li Y., Liu Y., Wang Y., Fan T., Peng B. Prenatal echocardiographic classification and prognostic evaluation strategy in fetal pulmonary atresia with intact ventricular septum. Medicine (Baltimore). 2019; 98(42):e17492. doi: 10.1097/MD.0000000000017492.

20. Boucek K., Hlavacek A. The Utility of CT Angiography in Neonates with Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum and Concern for Right Ventricular Dependent Coronary Circulation: Case Series. Pediatr Cardiol. 2023; 44(6):1342-1349. doi: 10.1007/s00246-022-03055-z.

21. lvaro Galindo, Stacy E. Drant, Pulmonary atresia with intact ventricular septum (PA/IVS): diagnostic and interventional cardiac catheterization in the neonate. Progress in Pediatric Cardiology. 13(3). 2001; 177-182. doi: 10.1016/S1058-9813(01)00104-7.

22. Alexi-Meskhishvili V.V., Berishvili I.I. Atresiya lyogochnoy arterii s intactnoy mejjeludochkovoy peregorodkoy. Grudnaya hirurgiya. 6. 1987; 71-75

Для цитирования: *Рзаева К.А., Кузнецова П.А., Ляпунова А.А., Матвеева Е.П., Сойнов И.А., Горбатых А.В. Морфофункциональные особенности атрезии легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой и методы визуализации порока. Обзорная статья. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 206-217. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-206-217*

To cite: *Rzaeva K.A., Kuznetsova P.A., Lyapunova A.A., Matveeva E.P., Soynov I.A., Gorbatykh A.V. Morphofunctional features of pulmonary artery atresia with intact interventricular septum and methods for visualizing defects. Review article. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 206-217. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-206-217*

УДК 616.24-008.444:616.12-008.318
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-218-223

ONLINE

ПРИМЕНЕНИЕ СИПАП ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ АПНОЭ-ЗАВИСИМОЙ ПРЕХОДЯЩЕЙ СИНОАТРИАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ С ЭПИЗОДАМИ АСИСТОЛИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Л.Г. Евлампиева, В.Е. Харац, Е.И. Ярославская

Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Мельникайте, 111, Тюмень, Российская Федерация, 625026

Основные положения

• Представлен клинический случай коррекции апноэ-зависимой преходящей синоатриальной блокады с эпизодами асистолии с применением СИПАП терапии

Резюме

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) сопряжен с высоким риском развития внезапной сердечной смерти, а также рядом клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний, включая нарушения ритма и проводимости. Представлен клинический случай пациента 45 лет высокого кардиоваскулярного риска с преходящей синоатриальной блокадой II–III степени и ночными эпизодами асистолии длительностью до 11 256 мс, обусловленной СОАС тяжелой степени. Показано, что СИПАП терапия устраняет СОАС-ассоциированные брадиаритмии на фоне синусового ритма, обеспечивает устойчивое предупреждение ночных пауз в работе сердца, что позволяет снизить кардиоваскулярные риски и осложнения, а также дает возможность избежать имплантации кардиостимулятора.

Ключевые слова Синдром обструктивного апноэ сна • Брадиаритмии • Асистолии • СИПАП терапия • Клинический случай

Поступила в редакцию: *15.09.2025;* ***поступила после доработки:*** *07.10.2025;* ***принята к печати:*** *22.11.2025*

USE OF CPAP THERAPY IN CORRECTION OF APNEA-DEPENDENT TRANSIENT SINOATRIAL BLOCKADE WITH EPISODES OF ASYSTOLE (CLINICAL CASE)

L.G. Evlampieva, V.E. Kharats, E.I. Yaroslavskaya

Tyumen Cardiology Research Center, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111, Melnikayte St., Tyumen, Russian Federation, 625026

Highlights

• A clinical case of correction of apnea-dependent transient sinoatrial block with episodes of asystole using CPAP therapy is presented.

Abstract

Obstructive sleep apnea syndrome (OSA) is associated with a high risk of sudden cardiac death, as well as a number of significant cardiovascular diseases, including rhythm and conduction disorders. A clinical case of a 45-year-old patient with high cardiovascular risk with transient sinoatrial block of II–III degree and nocturnal episodes of asystole lasting up to 11,256 ms, caused by severe OSA is presented. It has been shown that CPAP therapy eliminates OSA-associated bradyarrhythmias against the background of sinus rhythm, provides stable prevention of nocturnal pauses in the work of the heart, which reduces cardiovascular risks and complications, and also makes it possible to avoid implantation of a pacemaker.

Keywords Obstructive sleep apnea syndrome • Bradyarrhythmia • Asystole • CPAP therapy • Clinical case

Received: *15.09.2025;* ***received in revised form:*** *07.10.2025;* ***accepted:*** *22.11.2025*

Для корреспонденции: *Лариса Геннадьевна Евлампиева, evlampieva.l.g@gmail.com; адрес: ул. Мельникайте, 111, Тюмень, Российская Федерация, 625026*

Corresponding author: *Larisa G. Evlampieva, evlampieva.l.g@gmail.com; address: 111 Melnikayte Street, Tyumen, Russian Federation, 625026*

Список сокращений

АД	– артериальное давление	КРМ	– кардиореспираторный мониторинг
БИПАП терапия	– поддержание двухфазного положительного давления в дыхательных путях	ЛЖ	– левый желудочек
		СИПАП терапия	– поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях
БрА	– брадиаритмии	СОАС	– синдром обструктивного апноэ сна
ИАГ	– индекс апноэ/гипопноэ	ЧСС	– частота сердечных сокращений

Введение

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – это состояние, характеризующееся циклически повторяющимися во сне эпизодами полного (апноэ) и/или частичного (гипопноэ) прекращения дыхательного потока с устойчивыми торакоабдоминальными дыхательными усилиями, хронической гипоксемией и фрагментацией сна в результате коллапса верхних дыхательных путей. Степень тяжести СОАС определяется индексом апноэ и гипопноэ (ИАГ) за один час сна: ИАГ 5–14 легкая, 15–29 средняя, ≥ 30 тяжелая [1].

Установлено, что частота брадиаритмий (БрА) – симптомокомплекса, включающего дисфункцию синусового узла и атриовентрикулярные блокады – увеличивается по мере нарастания тяжести СОАС и степени ночной десатурации [2]. При этом отмечается высокая встречаемость СОАС среди пациентов с БрА – 68% [3].

В ранее проведенных исследованиях показано, что СИПАП терапия – от англ. Continuous Positive Airway Pressure, CPAP – поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях устраняя апноэ, гипоксемию и активацию парасимпатической системы, эффективно нивелирует и БрА, регистрируемые в период ночного сна [4]. Кроме того, положительный эффект СИПАП терапии у пациентов с СОАС зависимыми БрА позволяет избежать имплантации искусственного водителя ритма [5]. Однако на сегодняшний день в Российской Федерации нет однозначных клинических рекомендаций, которые бы позволили клиницистам воздержаться от имплантации кардиостимулятора при эффективном лечении СОАС [6]. Таким образом, возникает необходимость в проведении крупных рандомизированных исследований для определения уровня убедительности и достоверности клинических рекомендаций у данной категории пациентов.

В связи с этим представляется ценным любое фактическое дополнение и накопление имеющейся информации.

Цель – представить собственное наблюдение пациента с СОАС-ассоциированной БрА и опыт использования СИПАП терапии в данном случае.

Клинический случай

Пациент *П.,* 45 лет, поступил с жалобами на дневную сонливость, громкий и прерывистый храп, частые ночные пробуждения с ощущением нехватки воздуха, колебания артериального давления (АД), одышка при подъёме на пятый этаж.

Из анамнеза заболевания известно, что ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия с 2018 г.; максимальные цифры АД до 200/110 мм рт. ст., адаптирован к цифрам АД 130/90 мм рт. ст. В мае 2021 года перенес инфаркт миокарда нижнебоковой стенки левого желудочка (ЛЖ) с подъемом сегмента ST без формирования патологического зубца Q. По результатам коронароангиографии – однососудистое гемодинамически значимое стенотическое (75%) поражение огибающей артерии. В мае 2021 г. проведена операция транслюминальной балонной ангиопластики огибающей артерии – имплантирован один стент с лекарственным покрытием с полной реваскуляризацией и хорошим ангиографическим результатом. В мае 2021 г. установлен сахарный диабет 2 типа. В июне 2021 г. по результатам суточного электрокардиографического мониторирования зарегистрирован синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 45–69–120 уд/мин; зафиксированы паузы вследствие синоатриальной блокады до 2 922 мс – 34 за сутки, из них 33 – ночью, и асистолия с выскальзывающими сокращениями из АВ-узла с паузами от 3 027 до 9 673 мс – 32 за сутки в ночное время. Госпитализирован в стационар в связи с гемодинамическими значимыми нарушениями сердечного ритма для решения вопроса о необходимости имплантации электрокардиостимулятора. Принимает: ацетилсалициловая кислота 75 мг, тикагрелор 90 мг 2 раза/сут., бисопролол 2,5 мг, периндоприл 10 мг, аторвастатин 80 мг, эзетимиб 10 мг.

Объективный осмотр – морбидное абдоминальное ожирение с индексом массы тела – 46,25 кг/м². Окружность талии – 137 см, окружность шеи – 53 см.

Проведение кардиореспираторного мониторинга (КРМ) позволило установить пациенту диагноз СОАС тяжелой степени с ИАГ 65/час, при этом средняя десатурация – 16,5%, средний уровень са-

турации во время сна – 87,6%; минимальный уровень сатурации во время сна – 59,4%, суммарного времени сатурации ниже 80% составило 16%, количество апноэ: > 40 секунд – 32; 20–40 секунд – 295; < 20 секунд – 95.

По данным КРМ регистрируется синусовый ритм с ЧСС 57 – 79 – 130 уд/мин; зарегистрированы паузы за счет преходящей синоатриальной блокады II степени с паузами до 2 824 мс в количестве 25 за сутки – зарегистрированные только в ночной период времени (рис. 1), и эпизоды асистолии с паузами от 3 056 до 11 256 мс в количестве 14 за сутки – зарегистрированные исключительно в ночное время (рис. 2). За время мониторирования постоянно регистрировались нарушения процессов реполяризации в отведении V6 – характеризующие потенциалы стенки ЛЖ в виде отрицательного зубца Т. Достоверной динамики сегмента ST не зарегистрировано.

Электрокардиограмма: ритм синусовый с ЧСС 73 уд/мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Увеличение электрических потенциалов левых отделов сердца.

Эхокардиография: сократительная функция ЛЖ: удовлетворительная; аорта 38 мм; индекс объема левого предсердия 25,2 мл/м^2; конечно-диастолический размер правого желудочка 26 мм; легочная артерия 23 мм; индекс объема правого предсердия 20,1 мл/м^2; конечно-диастолический размер ЛЖ 48 мм, индекс конечно-диастолического объема ЛЖ 36,1 мл/м^2, конечно-систолического объема ЛЖ – 14,6 мл/м^2; межжелудочковая перегородка 13 мм; задняя стенка ЛЖ 11 мм; индекс массы миокарда ЛЖ 79,9 г/м^2; фракция выброса ЛЖ 60%. Расчетный показатель относительной толщины стенки ЛЖ = 0,5, что соответствует концентрическому ремоделированию ЛЖ. Кинез миокарда нормален в покое. Среднее давление в легочной артерии – 26 мм рт. ст. Нарушение релаксации ЛЖ. Заключение: Повышение эхоплотности стенок аорты. Незначительная гипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки. Зон асинергии миокарда ЛЖ в покое не выявлено. Сократительная функция ЛЖ удовлетворительная. Нарушение релаксации ЛЖ.

Пациенту рекомендована терапия двухуровневого положительного давления в дыхательных путях – БИПАП терапия (от англ. Bi-level Positive Airway Pressure) для достижения оптимальных показателей ИАГ. Однако, пациент отказался от БИПАП терапии по причине отсутствия финансовой возможности. В связи с этим была инициирована пробная СИПАП терапия в автоматическом режиме с использованием носо-ротовой маски и установленным уровнем минимального и максимального давления воздушного потока 5,5–16 см. вод. ст. Длительность пробной СИПАП терапии составила 3 дня. По результатам КРМ после пробной СИПАП терапии регистрируется синусовый ритм с ЧСС 50–75–123 уд/мин; зарегистрированы эпизоды асистолии с паузами до 8 120 мс в количестве 37 за сутки, из них в ночной период – 24 (рис. 3); ИАГ 72/час, средняя десатурация – 14,2%, средний уровень сатурации во время сна – 89,9%; минимальный уровень сатурации во время сна – 66,9%, суммарного времени сатурации ниже 80% составило 7%, количество апноэ > 40 секунд – 33; 20–40 секунд – 338; < 20 секунд – 46. С целью коррекции нарушений дыхания во сне и достижения целевых показателей ИАГ (резидуального ИАГ < 5 эпизодов

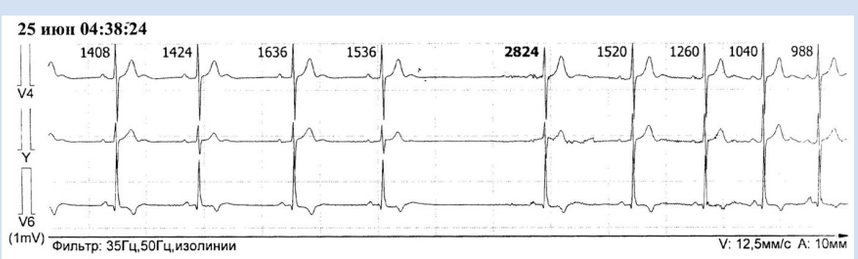


Рисунок 1. Синусовый ритм. Паузы за счет синоатриальной блокады II степени
Figure 1. Sinus rhythm. Pauses due to second-degree sinoatrial block

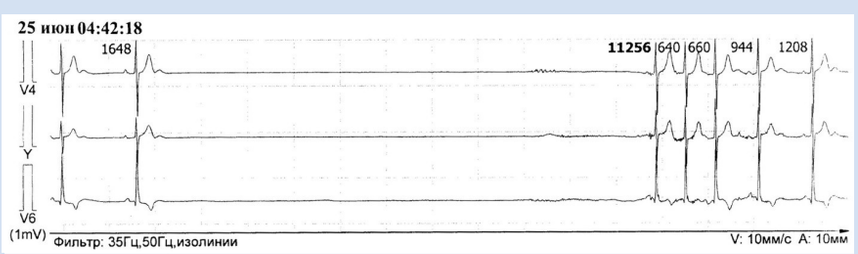


Рисунок 2. Синус-арест с продолжительностью до 11 256 мс с последующим замещающим предсердным ритмом
Figure 2. Sinus arrest lasting up to 11,256 ms followed by atrial escape rhythm

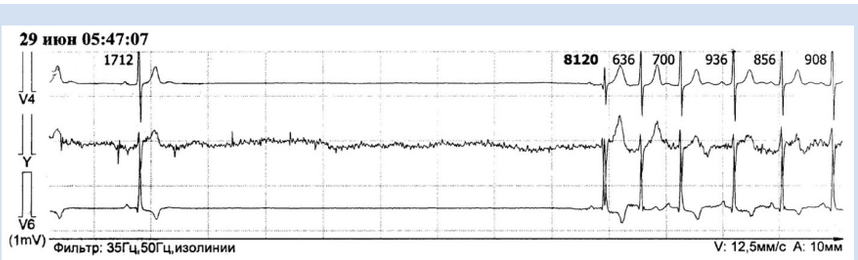


Рисунок 3. Синус-арест с продолжительностью до 8 120 мс
Figure 3. Sinus arrest with duration up to 8,120 ms

в час и/или уменьшение количества эпизодов апноэ на ≥ 50% от исходного значения) уровень максимального давления воздушного потока был увеличен до 20 см. вод. ст.

Учитывая эффект СИПАП терапии на регресс нарушений ритма по результатам КРМ – уменьшение количества пауз и их продолжительности в следствие синоатриальной блокады – принято решение о консервативной тактике введения пациента. В случае отказа от СИПАП терапии пациенту была показана имплантация постоянного электрокардиостимулятора режиме DDD. Рекомендован прием препаратов: лозартан 100 мг, амлодипин 5 мг, ацетилсалициловая кислота 75 мг, тикагрелор 90 мг 2 раза/сут, аторвастатин 80 мг, эзетимиб 10 мг. омепразол 20 мг, алоглиптин 25 мг.

При повторном визите через 6 месяцев регулярного использования СИПАП терапии по данным записи двух серий КРМ (длительность записи в каждой серии КРМ составила 22 часа) было установлено отсутствие признаков нарушений проводимости и пауз. Во время исследования регистрировался синусовый ритм ЧСС 59–82–127 уд/мин; зафиксированы редкая одиночная желудочковая экстрасистолия – 5 и одиночная предсердная экстрасистолия – 8. ИАГ сохранялся на уровне высоких значений – 67/час, средняя десатурация – 11,6%, средний уровень сатурации во время сна – 91%; минимальный уровень сатурации во время сна – 73,4%, суммарного времени сатурации ниже 80% составило 1%, количество апноэ: > 40 секунд – 8; 20–40 секунд – 332; < 20 секунд – 169.

Длительный интервал между визитами объясняется тем, что большая часть исследования пришлась на период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует положительное влияние СИПАП терапии на проводящую систему сердца, что указывает на ассоциативные связи СОАС и нарушений ритма и проводимости. Ключевым моментом клинического случая является вопрос выбора тактики введения пациента высокого кардиоваскулярного риска (шкала SCORE 6%) с СОАС зависимой синоатриальной блокадой II–III степени и эпизодами асистолии. Согласно рекомендациям Американской кардиологической Ассоциации и Общества сердечного ритма США [7], а также Европейского общества кардиологов [8] по оценке и введению пациентов с БрА и нарушением проводимости сердца, акцент делается на диагностику СОАС и введение пациентов с апноэ – ассоциированными БрА и документально подтвержденной СОАС, в том числе на определение преимущества СИПАП терапии перед имплантацией кардиостимулятора, с достаточно высоким классом и уровнем рекомендаций (IB-NR) и (IC). Стоит отметить, что в клинических рекомендациях Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК)/Российского общества сомнологов (РОС) по диагностике и лечению СОАС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2024) [9] определен класс и уровень рекомендаций (IB) для введения пациентов с документированными БрА, зависимыми от СОАС, с применением СИПАП терапии. В данном документе указано, что СИПАП терапия снижает количество эпизодов брадикардии на 72–100% с сохранением эффекта при длительном наблюдении.

Напротив, отечественные клинические рекомендации «Брадиаритмии и нарушения проводимости» (2020) [6] по введению данной группы пациентов имеют невысокий уровень убедительности и низкий уровень достоверности вследствие отсутствия крупных рандомизированных клинических исследований с высоким методологическим качеством.

Влияние СИПАП терапии в данном случае проявилось в регрессии нарушений проводимости – отсутствии синоатриальной блокады и асистолии по данным КРМ в ночной период сна, в снижении продолжительности апноэ > 40 секунд на 75% с увеличением числа более коротких эпизодов апноэ (от 20 до 40 секунд), в улучшении показателей среднего и минимального уровня сатурации в период ночного сна, а также в снижении суммарного времени сатурации ниже 80% во сне на 9% (показатель клинически значимой гипоксемии), что в данном случае является более чувствительным для динамической оценки эффективности СИПАП терапии. Следует отметить, что при сохраняющейся приверженности к СИПАП терапии (пациент использовал аппарат 7 дней в неделю более 6 часов за ночь на протяжении 6 месяцев) ИАГ соответствовал тяжелой степени тяжести СОАС, что требует пересмотра вопроса о необходимости применения БИПАП терапии. Рекомендовано продолжить СИПАП терапию и КРМ – мониторинг для оценки эффективности выбранной тактики.

По данным литературы, у пациентов с БрА преобладает тяжелая степень нарушения дыхания во сне с продолжительными эпизодами апноэ и выраженным снижением сатурации [10].

Опыт применения СИПАП терапии у пациентов СОАС и ночными БрА ограничивается немногочисленными исследованиями. Так в работе Е.М. Елфимовой с соавт. [2] продемонстрировано, что у пациентов с клинически значимым СОАС и ночной асистолией до 10,6 секунд (сохраненной функцией синусового узла) на фоне СИПАП терапии эпизоды асистолии не регистрировались в условиях высокой приверженности лечению и его применении более одного года.

Таким образом, имеющиеся публикации свиде-

тельствуют о благоприятном отдаленном прогнозе у данной категории пациентов [5].

Заключение

Клинический случай подтвердил, что СИПАП терапия устраняет СОАС-ассоциированные БрА на фоне синусового ритма, обеспечивает устойчивое предупреждение ночных пауз в работе сердца, что позволяет снизить кардиоваскулярные риски и осложнения, а также дает возможность избежать имплантации кардиостимулятора.

Конфликт интересов

Л. Г. Евлампиева заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Е. Харац заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е. И. Ярославская заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Евлампиева Лариса Геннадьевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3554-0659

Харац Всеволод Евсеевич, кандидат медицинских наук заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, старший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6297-7859

Ярославская Елена Ильинична, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник, заведующая лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1436-8853

Author Information Form

Evlampieva Larisa G., PhD, Researcher at the Laboratory of Instrumental Diagnostics, Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Branch of Tomsk National Research Medical Center, Tyumen, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3554-0659

Kharats Vsevolod E., PhD, Head of the Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Pacing, Senior Researcher at the Laboratory of Instrumental Diagnostics, Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiological Research Center, Branch of Tomsk National Research Medical Center, Tyumen, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6297-7859

Yaroslavskaya Elena I., PhD, MD, Leading Researcher, Head of Laboratory of Instrumental Diagnostics, Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiological Research Center, Branch of Tomsk National Research Medical Center, Tyumen, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1436-8853

Вклад авторов в статью

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

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

ЯЕИ – 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

ELG – 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;

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

YaEI – 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. Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. 2-е изд. дополненное и переработанное. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медконгресс; 2020. 664 с.

2. Елфимова Е.М., Михайлова О.О., Хачатрян Н.Т., Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Певзнер А.В., Голицын С.П. Приверженность и эффективность длительной ПАП-терапии у пациентов с нарушениями дыхания во время сна, ассоциированными с нарушениями проводимости сердца. Терапевтический архив. 2020;92(9):39-43. doi: 10.26442/00403660.2020.09.0007

3. Зорина А.В., Кулагина А.М., Казарина А.В., Виноградов О.И. Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий. Неврологический журнал. 2017;22(4):177–181. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-177-181

4. Беленков Ю. Н., Пальман А. Д. Синдром обструктивного апноэ сна и нарушения сердечного ритма. Эффективная фармакотерапия. 2015;(53):56-63.

5. Кучеренко Н.Г., Бебех А.Н., Умарова И.А., Абукова А.Р. Синдром обструктивного апноэ сна как потенциально обратимая причина брадиаритмий в ночные часы. Клинический случай. Cardiac Arrhythmias. 2024;4(1):23-30. doi: 10.17816/cardar626655

6. Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г., Базаев В.А., Баталов Р.Е., Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Давтян К.В., Иваницкий Э.А., Ковалев А.С., Криволапов С.Н., Лебедев Д.С., Лебедева В.К., Любимцева Т.А., Мамчур С.Е., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М., Попов С.В., Рзаев Ф.Г., Романов А.Б., Сергуладзе С.Ю., Сопов О.В., Филатов А.Г. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4448. doi:10.15829/1569-4071-2021-4448

7. Kusumoto F..M, Schoenfeld M.H., Barrett C., Edgerton J.R., Ellenbogen K.A., Gold M.R., Goldschlager N.F., Hamilton R.M., Joglar J.A., Kim R.J., Lee R., Marine J.E., McLeod C.J., Oken K.R., Patton K.K., Pellegrini C.N., Selzman K.A., Thompson A., Varosy P.D. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(7):1014-1016. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.046

8. Glikson M., Nielsen J.C., Kronborg M.B., Michowitz Y., Auricchio A., Barbash I.M., Barrabés J.A., Boriani G., Braunschweig F., Brignole M., Burri H., Coats AJS., Deharo J.C., Delgado V., Diller G.P., Israel C.W., Keren A., Knops R.E., Kotecha D., Leclercq C., Merkely B.., Starck C, Thylén I., Tolosana J.M. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. European Heart Journal. 2021;42(35):3427-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364

9. Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Елфимова Е.М. Певзнер А.В., Полуэктов М.Г., Данилов Н.М., Михайлова О.О., Аксенова А.В. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК)/Российского общества сомнологов (РОС) по диагностике и лечению обструктивного апноэ сна у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2024). Евразийский Кардиологический Журнал. 2024;(3):6-27. doi: 10.38109/2225-1685-2024-3-6-27

10. Коростовцева Л.С., Вареницына С.Ю., Бочкарев М.В., Семенов А.П., Свиряев Ю.В. Брадиаритмии при синдроме обструктивного апноэ во время сна: тактика ведения. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(5):18-28. doi: 10.20333/2500136-2017-5-18-28

REFERENCES

1. Somnology and sleep medicine: national guide in memory of A.M. Vein and Ya.I. Levina. 2nd ed. Poluektov M.G. editors. Moscow: Medkongress; 2020. 664 p. (In Russ.).

2. Elfimova E.M., Mikhailova O.O., Khachatryan N.T., Litvin A.Y., Chazova I.E., Laiovich L.Y., Malkina T.A., Pevzner A.V., Golitsyn S.P. Adherence and efficacy of long-term PAP therapy in patients with sleep-related breathing disorders associated with cardiac conduction disorders. Terapevticheskii arkhiv. 2020;92(9):39-43. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.09.0007

3. Zorina A.V., Kulagina A.M., Kazarina A.V., Vinogradov O.I. Obstructive Sleep Apnea In Patients With Atrial Fibrillation. Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal). 2017;22(4):177–181. (In Russ.) doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-177-181

4. Belenkov Yu.N., Palman A.D. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Cardiac Arrhythmias. Effective pharmacotherapy. 2015;(53):56-63. (In Russ.).

5. Kucherenko N.G., Bebekh A.N., Umarova I.A., Abukova A.R. Obstructive sleep apnea as a potentially reversible cause of nighttime bradyarrhythmias. Clinical case. Cardiac Arrhythmias. 2024;4(1):23-30. (In Russ.) doi: 10.17816/cardar626655

6. Revishvili A.Sh., Artyukhina E.A., Glezer M.G., Bazaev V.A., Batalov R.E., Bokeria L.A., Bokeria O.L., Davtyan K.V., Ivanitsky E.A., Kovalev A.S., Krivolapov S.N., Lebedev D.S., Lebedeva V.K., Lyubimtseva T.A., Mamchur S.E., Mikhailov E.N., Neminushchy N.M., Popov S.V., Rzaev F.G., Romanov A.B., Serguladze S.Yu., Sopov O.V., Filatov A.G. 2020 Clinical practice guidelines foret al. 2020 Clinical practice guidelines for Bradyarrhythmias and conduction disorders. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4448. (In Russ.) doi:10.15829/1569-4071-2021-4448

7. Kusumoto F..M, Schoenfeld M.H., Barrett C., Edgerton J.R., Ellenbogen K.A., Gold M.R., Goldschlager N.F., Hamilton R.M., Joglar J.A., Kim R.J., Lee R., Marine J.E., McLeod C.J., Oken K.R., Patton K.K., Pellegrini C.N., Selzman K.A., Thompson A., Varosy P.D. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(7):1014-1016. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.046

8. Glikson M., Nielsen J.C., Kronborg M.B., Michowitz Y., Auricchio A., Barbash I.M., Barrabés J.A., Boriani G., Braunschweig F., Brignole M., Burri H., Coats AJS., Deharo J.C., Delgado V., Diller G.P., Israel C.W., Keren A., Knops R.E., Kotecha D., Leclercq C., Merkely B.., Starck C, Thylén I., Tolosana J.M. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. European Heart Journal. 2021;42(35):3427-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364

9. Litvin A.Yu., Chazova I.E., Elfimova E.M., Pevzner A.V., Poluektov M.G., Danilov N.M., Mikhailova O.O., Aksenova A.V. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/ Russian society of somnologists (RSS) guidelines for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in patients with cardiovascular diseases (2024). Eurasian heart journal. 2024;(3):6-27. (In Russ.) doi: 10.38109/2225-1685-2024-3-6-27

10. Korostovtseva L.S., Varenitsyna S.Yu., Bochkarev M.V., Semenov A.P., Yu. V. Sviryaev Yu.V. Bradyarrhythmias in the obstructive sleep apnea syndrome: treatment tactics. Siberian Medical Review. 2017;(5):18-28. (In Russ.) doi: 10.20333/2500136-2017-5-18-28

Для цитирования: *Евлампиева Л.Г., Харац В.Е., Ярославская Е.И. Применение СИПАП терапии в коррекции апноэ-зависимой преходящей синоатриальной блокады с эпизодами асистолии (клинический случай). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 218-223. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-218-223*

To cite: *Evlampieva L.G., Kharats V.E., Yaroslavskaya E.I. Use of CPAP therapy in correction of apnea-dependent transient sinoatrial blockade with episodes of asystole (clinical case). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 218-223. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-218-223*

УДК 616-089-059
DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-2-224-234
ONLINE

СТЕНТИРОВАНИЕ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ У ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ДОСТУПОМ ЧЕРЕЗ ПРАВУЮ ОБЩУЮ СОННУЮ АРТЕРИЮ. ОПИСАНИЕ 2-Х КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

М.Г. Пурсанов[1], А.В. Бедин[1], М.А. Абрамян[1, 2], Ю.Н. Шамрин[1], Д.Б. Пардаев[1], С.О. Ефремов[1], В.П. Мирошниченко[1], М.М. Курако[1]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская Детская Городская Клиническая Больница Департамента Здравоохранения Города Москвы», 4-й Добрынинский переулок, 1/9, Москва, Российская Федерация, 119049; [2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Российская Федерация, 117198

Основные положения

• Нами представлен опыт этапного эндоваскулярного и хирургического лечения коарктации аорты у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела с использованием доступа через общую сонную артерию.

Резюме

У новорожденных пациентов с коарктацией аорты, имеющих такие состояния, как глубокая недоношенность с экстремально низкой массой тела, или тяжелые коморбидные патологии, при которых невозможно применить типичные методы коррекции порока (такие как резекция суженного участка с анастомозом в условиях искусственного кровообращения или без него), возможно проведение эндоваскулярной коррекции как мост к дальнейшей хирургической коррекции после купирования критических состояний или достижения оптимального росто-весовых показателей. Баллонная вальвулопластика не показывает сохранение благоприятных результатов в долгосрочном периоде. Стентирование коронарными стентами позволяет устранить сравнительно быстро и безопасно критическое сужение перешейка аорты. Тем не менее, оптимальный выбор сосудистого доступа для проведения процедуры стентирования остается нерешенным вопросом. В данной статье мы представили результаты этапного лечения со стентированием коарктации аорты доступом через правую общую сонную артерию у двух недоношенных маловесных детей.

Ключевые слова Коарктация аорты • Эндоваскулярное лечение коарктации аорты у недоношенных детей

Поступила в редакцию: *15.10.2025;* ***поступила после доработки:*** *29.10.2025;* ***принята к печати:*** *19.11.2025*

STENTING OF COARCTATION OF AORTA IN CHILDREN WITH EXTREME AND VERY LOW BODY WEIGHT BY ACCESS THROUGH THE RIGHT COMMON CAROTID ARTERY. DESCRIPTION OF 2 CLINICAL CASES

M.G. Pursanov[1], A.V. Bedin[1], M.A. Abramyan[1, 2], Y.N. Shamrin[1], D.B. Pardaev[1], S.O. Efremov[1], V.P. Miroshnicheko[1], M.M. Kurako[1]

[1] Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation, 1/9, 4th Dobryninsky lane, Moscow, Russian Federation, 119049; [2] Peoples' Frendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russian Federation, 117198

Highlights

• We present the experience of staged endovascular and surgical treatment of aortic coarctation in children with extremely low and very low body weight using access through the common carotid artery.

Для корреспонденции: *Алексей Владимирович Бедин, alekseybedin@gmail.com; адрес: 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9 г. Москва, Российская Федерация, 119049*
Corresponding author: *Alexey V. Bedin, alekseybedin@gmail.com; address: 1/9, 4th Dobryninsky lane, Moscow, Russian Federation, 119049*

Abstract

In neonates with coarctation of the aorta, there are conditions such as extreme prematurity with extremely low birth weight, or severe comorbid conditions in which it is impossible to apply typical methods of defect correction (such as resection of the narrowed area with anastomosis under cardiopulmonary bypass or without it), it is possible to perform endovascular correction as a bridge to further surgical correction after overcoming critical conditions or achieving optimal growth and weight indicators. Balloon valvuloplasty does not show the preservation of favorable results in the long-term period. Stenting with use coronary stents allows for a critical narrowing of the aortic isthmus quite quickly and safely. However, the choose a vascular access for the stenting procedure remains an unresolved issue. This article presents the results of staged treatment with stenting of coarctation of the aorta through the right artery in two premature small children.

Keywords Aortic coarctation • Endovascular treatment of aortic coarctation in premature infants

Received: *15.09.2025;* ***received in revised form:*** *29.10.2025;* ***accepted:*** *19.11.2025*

Список сокращений

АД – артериальное давление
ВПС – врожденный порок сердца
ГСД – градиент систолического давления
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИК – искусственное кровообращение
КоАо – коарктация аорты
ЛЖ – левый желудочек
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОАП – открытый артериальный проток
ОНМТ – очень низкая масса тела
ОСА – общая сонная артерия
ТЛБАП – транслюминальная баллонная ангиопластика
ФВ – фракция выброса
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Основным методом лечения коарктации аорты (КоАо) у детей периода новорожденности являются открытые хирургические вмешательства, которые сопровождаются хорошими результатами [1]. До проведения коррекции порока для поддержания кровоснабжения внутренних органов ниже зоны обструкции аорты назначают простагландины из группы Е1 для функционирования открытого артериального протока (ОАП), что является важным этапом подготовки пациентов к последующему вмешательству по устранению КоАо. Однако, не всегда удается консервативной терапией стабилизировать клиническое состояние. В критических ситуациях, таких как экстремально низкая масса тела (ЭНМТ), тяжелая патология других органов и систем (внутрижелудочковые кровоизлияния головного мозга, тяжелая почечная, печеночная недостаточность), риск хирургического вмешательства сопряжен с высокой частотой неблагоприятных осложнений и летального исхода, особенно у пациентов, которым устранение КоАо планируется в условиях искусственного кровообращения (ИК) [2]. У пациентов группы высокого риска использование эндоваскулярных методов лечения, таких как транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) и стентирование, может эффективно устранить симптомы критической КоАо и позволить добиться стабилизации клинического состояния. Эти вмешательства рассматриваются как «мост» к последующей хирургической коррекции порока в условиях ИК [3].

В мировой литературе, в том числе отечественной, имеются сообщения о ТЛБАП и стентировании критической КоАо у детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) с использованием доступа через бедренные сосуды, пупочную артерию, либо через артериотомный хирургический доступ к сосуду [4–6]. Выполнение ТЛБАП не всегда оправдано вследствие непредсказуемости результатов, а также высокой частоты рекоарктации в раннем периоде. Стентирование КоАо у новорожденных с использованием коронарных стентов является более безопасным методом лечения при тяжелых клинических ситуациях, позволяющих пережить критическое состояние и выполнить последующую плановую хирургическую коррекцию порока в благоприятных условиях [7]. Тем не менее, стентирование КоАо у детей с ОНМТ < 1 500 грамм и ЭНМТ < 1 000 грамм остается сложной задачей из-за крайне малых размеров бедренных артерий, лимитирующих возможность доступа, сопряженного с риском расслоения и тромбоза артерии. Применение гибрид-

ных методов стентирования КоАо, а также доступа через подмышечную или общую сонную артерии (ОСА) служит альтернативой, профилактирующей эти осложнения [8, 9]. В нашей стране представлено несколько работ по стентированию КоАо у маловесных пациентов с использованием чрезкожного доступа через бедренную артерию [3] или трансвенозного, при сопутствующих врожденных пороках сердца (ВПС), где имеется перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) [10]. Также описаны и гибридные подходы [11].

Мы представляем результаты успешного стентирования КоАо у 2-х детей с ОНМТ (1 360 г) и ЭНМТ (900 г), выполненных доступом ОСА. В первом случае стентирование выполнялось чрезкожным пункционным доступом, а во втором – гибридно через выделенную хирургическим доступом правую ОСА.

Описание клинического случая № 1

Девочка *М.* поступила в ОРИТН ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» 23.05.2023 г. Из анамнеза известно, что ребенок от 4 беременности из монохориальной биамниотической двойни после преждевременных оперативных родов на 32 неделе гестации. При рождении вес 1 360 г, рост 41 см., оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. Тяжесть состояния при рождении обусловлена дыхательной недостаточностью 2 степени на фоне синдрома дыхательных расстройств, недоношенности и морфофункциональной незрелости, с 1-ой минуты жизни потребовавшей проведения вспомогательной вентиляции CPAP через биназальные канюли. На фоне проводимого лечения состояние постепенно улучшалось, переведена на самостоятельное дыхание с дотацией кислорода на 2 сутки жизни. На 3 сутки жизни в родильном доме был проведен кардиоскрининг, который был отрицательным (разница среднего артериального давления (АД) на правой руке и ноге составляла 13 мм рт. ст., разница насыщения крови O_2 – 1%). На 4 сутки жизни проведено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), выявлена КоАо с градиентом систолического давления (ГСД) на перешейке 31 мм рт. ст., данных за наличие ОАП не получено. Подключена внутривенная инфузия простагландина в дозе 0,005 мкг/кг/мин и ребенок переведен в нашу клинику для проведения хирургической коррекции.

При поступлении в отделение реанимации состояние тяжелое за счет гемодинамических нарушений, обусловленных гемодинамической значимостью ВПС, синдрома угнетения центральной нервной системы на фоне морфофункциональной незрелости и дыхательной недостаточности. Проводилась инсуфляция O_2 через назальные канюли. Тахипноэ с частотой 60–80 в минуту аускультативно в легких дыхание равномерно ослаблено, единичные крепитирующие хрипы. Частота сердечных сокращений 150–180 в мин, АД на правой руке 50/30 мм рт. ст. по методу Короткова, давление на ногах не определялось. Перистальтика кишечника резко ослаблена, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см по правой среднеключичной линии, селезенка не пальпируется. «Пастозность» кожных покровов. Ребенок в связи с общей тяжестью состояния был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). По результатам ЭхоКГ в первые часы поступления ГСД на перешейке аорты составил 35–40 мм рт. ст., в брюшном отделе аорты коллатеральный кровоток, на фоне продолжающейся инфузии простагландина Е1 с увеличенной дозой до 0,1 мкг/кг/мин кровотока через артериальной проток не выявлено. Также в схему лечения была включена антибактериальная терапия и кардиотоническая поддержка адреналином с учетом гипотензии. Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки с внутривенным контрастированием для уточнения анатомии КоАо – локальное сужение перешейка аорты до 1,2 мм в области перешейка с постстенотическим расширением аорты, ОАП не выявлен.

Несмотря на проводимую терапию тяжесть состояния прогрессивно ухудшалась. Отмечено снижение темпа диуреза, что было расценено как острое гипоксическое повреждение почек. По данным кислотно-щелочного состояния крови прогрессировал лактат-ацидоз. Учитывая возраст, вес и тяжесть состояния выполнение резекции КоАо сопряжено с крайне высокими рисками, по витальным показаниям было решено выполнено стентирование КоАо. Из-за ОНМТ в качестве доступа решено использовать правую ОСА, а стентирование выполнить коротким коронарным стентом Biometrix 4,0 × 11 mm с лекарственным покрытием Биолимусом (активным фармакологическим ингредиентом, обладающим антипролиферативными свойствами).

Процедура выполнялась в условиях рентгеноперационной под общей анестезией на двухпроекционной ангиокардиографической установке. Под эндотрахиальным наркозом по методу Сельдингера пунктирована правая ОСА с установкой интродьюсера 4Fr. Внутривенно введен гепарин из расчета 100 ед/кг веса ребенка. Выполнена аортография в левой косой (рис. 1*A*) и латеральной проекциях (рис. 1*C*), визуализирована гипоплазия дистального отдела дуги аорты с критическим сужением и кинкингом перешейка аорты. Коронарный проводник из дуги аорты проведен в брюшную аорту. По проводнику проведен коронарный стент Biometrix 4,0 × 11 mm в зону перешейка аорты. Стент под ангиографически контролем, выполненным через интродьюсер 4Fr и спозиционирован таким образом, чтобы он захватил зону сужения КоАо, а также дис-

тальный отдел перешейка аорты ниже отхождения левой подключичной артерии. В таком положении стент имплантирован в аорту до номинального значения под давлением 5 атм. Контрольная аортография показала хороший ангиографический результат, сужение и кинкинг аорты полностью устранены, без нарушения целостности сосудистой стенки (рис. 1*B, C*). При измерении инвазивного АД ГСД на стентированном участке аорты не зарегистрировано. Операция завершена без осложнений. Мануальный гемостаз в области пункции правой ОСА. Асептическая повязка на место пункции. Назначена дезагрегантная терапия препаратом аспирина в дозе 3–5 мг/кг веса больного.

Ребенок переведен в отделение ОРИТ для дальнейшего лечения и продолжения посиндромной терапии. В течение последующих суток жизни была продолжена ИВЛ на фоне медикаментозной седации (мидазолам, фентанил). Потребовалось усиление кардиотонической поддержки (адреналин, добутамин, норадреналин). С учетом «кровоточивости» и анемии проводилась гемотрансфузия и гемостатическая терапия с положительным эффектом. Отмечался нестабильный гликемический профиль, потребовавший титрования инсулина.

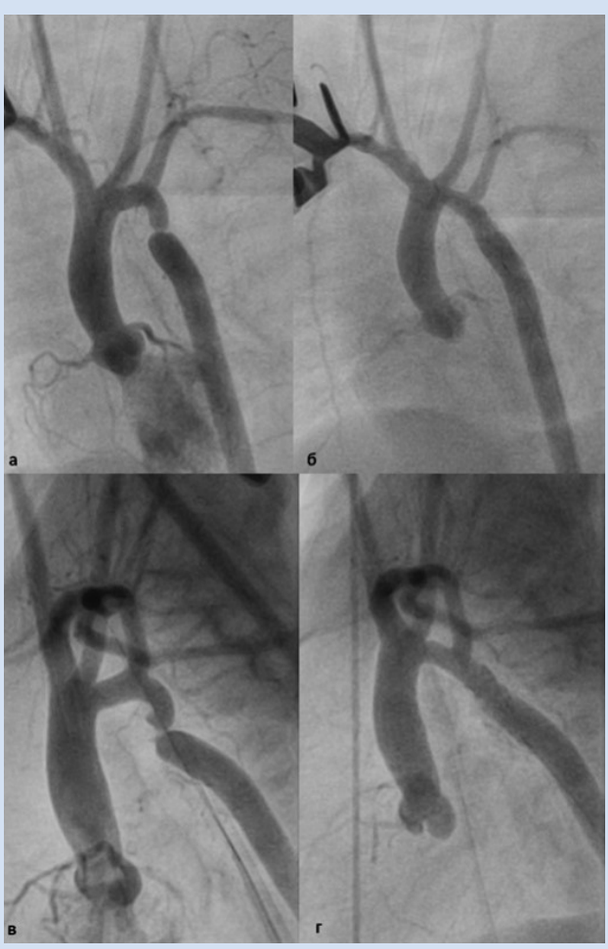


Рисунок 1. Стентирование перешейка аорты доступом через правую ОСА
Figure 1. Stenting of the aortic isthmus by access through the right common carotid artery

По данным клинического и биохимического анализов крови выявлены воспалительные изменения в виде сдвига формулы крови до «юных форм», лейкоцитоз, высокий показатель С-реактивного белка. С учетом данных микробиологического исследования, проводилась коррекция антибактериальной терапии. Состояние ребенка постепенно стабилизировалось, восстановился темп диуреза до 3–5 мл/кг/час. На 5 послеоперационные сутки удалось завершить кардиотоническую поддержку. Также отменена инсулинотерапия и возобновлено энтеральное питание через назогастральный зонд с постепенным расширением. На 7 сутки после операции отменена медикаментозная седация, а на 12 сутки – ребенок экстубирован и переведен на CPAP (постоянное положительное давление в дыхательных путях) терапию через биназальные канюли. По данным контрольной нейросонографии сохранялось внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени, которое не прогрессировало, но выявлен тромбоз поперечного синуса. Гематологом была назначена антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином.

На 20-е послеоперационные сутки переведена из ОРИТ в отделение патологии новорожденных с клиническим улучшением. Основная тяжесть состояния определялась неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения центральной нервной системы и тромбоза поперечного синуса на фоне течения инфекционного процесса, морфофункциональной незрелости, нарушения толерантности к питанию и угрозой ретинопатии недоношенных. Продолжена антикоагулянтная терапия и расширение объема питания. Находилась под наблюдением неонатолога, неоднократно осмотрена и консультирована специалистами: кардиологом, офтальмологом, гастроэнтерологом, гематологом, клиническим фармакологом, физиотерапевтом, детским хирургом. При дальнейшем нахождении в стационаре произведено расширение питания до расчетного, на фоне чего ребенок активен, вес набирает. По данным магнитно-резонансной терапии с венографией интракраниальных вен и синусов констатирована полная реканализация тромбоза поперечного синуса спустя месяц после установки диагноза, в связи с чем отменена антикоагулянтная терапия и назначена дезагрегантная терапия с целью профилактики тромбоза стента. На 50 сутки после стентирования ребенок выписан домой под наблюдение педиатра, кардиолога, невролога, гастроэнтеролога и офтальмолога по месту жительства.

Пациент был вызван на контрольное обследование спустя 20 дней после выписки из стационара. Соматическое состояние удовлетворительное, вес 2 500 г (ребенок прибавил в массе 1 150 г с момента проведения коррекции), рост 47 см. Назначенную

ранее дезагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота в дозе 5 мг/кг/сут) ребенок получает. Признаков сердечной недостаточности нет. Частота сердечных сокращений 150–180 в минуту, ритм синусовый. АД на правой руке 90/60 мм рт. ст., на правой ноге 80/50 мм рт. ст. (градиент АД по Короткову 10 мм рт. ст.) Пульсация периферических сосудов нижних конечностей отчетливая. По данным ЭхоКГ ГСД на стентированном перешейке аорты 20 мм рт. ст. в покое и до 30 мм рт. ст. при беспокойстве, кровоток в брюшной аорте магистральный, открытое овальное окно 2 мм с лево-правым сбросом, камеры сердца не увеличены, индексированный конечно-диастолический объем левого желудочка (ЛЖ) 36,4 мл/м^2, сократимость миокарда в норме. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ 68%. Рекомендовано динамическое наблюдение с последующей хирургической коррекцией КоАо с удалением стентированного участка по мере набора веса ребенка.

В возрасте 10 месяцев выполнено плановое МСКТ исследование, по данным которой диаметр дуги между левой ОСА и левой подключичной артерией составил 5,3 мм, ниже уровня отхождения левой подключичной артерии в просвете аорты визуализируется стент, протяженностью до 13 мм, проходимость стента на всем протяжении не нарушена. Диаметр аорты выше уровня стента 4,8 мм, ниже уровня стента – 5,1 мм, диаметр нисходящего отдела аорты 7,8 мм (рис. 2). Было принято решение о проведении планового хирургического вмешательства в возрасте старше 12 месяцев.

В возрасте 13 месяцев, ребенок госпитализирован для проведения хирургической коррекции. Вес на момент госпитализации составил 9 кг, рост 72 см (S тела 0,42 м^2). Систолическое давление, измеренное методом Короткова на верхних конечностях, равнялось 105/55 мм рт. ст. Градиент АД между верхними и нижними конечностями составил 50 мм рт. ст. По данным ЭхоКГ размеры аорты: восходящий отдел 12 мм, поперечная дуга 7 мм, дистальный отдел дуги 5 мм, далее стент. Максимальный ГСД на стенте в аорте до 60 мм рт. ст., кровоток в брюшной аорте измененный магистральный. Сократимость ЛЖ в пределах нормы. ФВ 64%.



Рисунок 2. КТ ангиография через 10 месяцев после стентирования КоАо
Figure 2. CT angiography in 10 months after aortic coarctation stenting

Выполнена хирургическая коррекция – резекция стентированного участка аорты с формированием косого анастомоза «конец в конец» под дугу аорты. Из технических особенностей операции: левосторонняя заднебоковая торакотомия по 3-му межреберью; связка артериального протока прошита и пересечена; пережаты дуга аорты и нисходящая аорта; иссечен участок аорты со стентом протяженностью 14 мм (рис. 3); по внутренней кривизне дуги аорты выполнен продольный разрез длинной 15 мм до левой ОСА; аналогичный разрез выполнен по наружной кривизне нисходящей аорты; с помощью обвивного шва полипропилен 7–0 выполнен косой анастомоз между дугой и нисходящей аортой; снят зажим с аорты; общее время пережатия аорты составило 22 мин; пульсация нисходящей аорты отчетливая.

Послеоперационный период протекал без особенностей, на 7 сутки ребенок выписан домой. По данным ЭхоКГ при выписке из стационара: дуга и перешеек не сужены, в абдоминальной аорте кровоток магистрального типа. Пиковый градиент давления на анастомозе аорты 18 мм рт. ст. ФВ ЛЖ 72%, индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ 51 мл/м^2. Масса миокарда ЛЖ 68,8 г/м^2.

Описание клинического случая № 2

На сроке 30 недель гестации в перинатальном центре преждевременные оперативные роды монохориальной диамниотической двойни по причине отсутствия кровотоков по плацентарным сосудам. Первый ребенок весом 980 грамм не имел значимых пороков развития, требовавших хирургической коррекции и в дальнейшем наблюдался в отделении патологии новорожденных. Второй ребенок женского пола родился весом 535 грамм. По данным ЭхоКГ установлено наличие гемодинамически значимого ОАП и ДМЖП. Ребенок длительное время находился в реанимации новорожденных, на высокочастотной ИВЛ. Тяжесть состояния была обусловлена недостаточностью кровообращения, респираторным дистресс-синдромом и неспецифическим энтероколитом. При спонтанном закрытии ОАП по данным ЭхоКГ к месяцу жизни отмечено формирование КоАо, проявляющееся турбулентным кровотоком на перешейке, измененным магистральным кровотоком в брюшном отделе аорты. Ребенку была назначена инфузия Простогландина Е1 в дозе 5нг/кг/мин. Переведен в наш стационар из перинатального центра при достижении веса

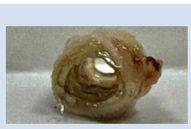


Рисунок 3. Резецированный участок перешейка аорты со стентом
Figure 3. Resected section of the isthmus of the aorta with a stent

950 г в возрасте 47 дней для решения вопроса о хирургической коррекции.

При поступлении по данным ЭхоКГ размеры аорты: восходящая – 5,5 мм, поперечная дуга – 3,2 мм, перешеек аорты 1,8 мм (КоАо). Кровоток в брюшном отделе аорты измененный магистральный, преимущественно через ОАП. Размеры ЛЖ: конечно-диастолический размер 12,5 мм, конечно-систолический размер 6 мм, ФВ 84% по Тейхольцу. Перимембранозный ДМЖП диаметром 4 мм.

Учитывая ЭНМТ, что обуславливает крайне высокие риски хирургической коррекции, было принято решение о выполнении паллиативного стентирования КоАо доступом через правую ОСА. В отличие от первого клинического случая, у этого ребенка был выбран секционный метод для проведения стентирования КоАо через правую ОСА. В правой надключичной области произведен поперечный разрез 2 см. Выделена ОСА, которая взята на турникет. Наложен кисет, через который по Сельдингеру установлен интродьюсер 4Fr и зафиксирован (рис 4*A*). Через боковой порт интродьюсера выполнена аортография, при которой визуализировано выраженное предуктальное сужение перешейка аорты (рис. 4*B*). При ангиометрии диаметр сужения составил 1,3 мм, диаметр дистальной дуги аорты между левой ОСА и левой подключичной артерии – 3 мм. Коронарный проводник 0,014” (0,36 мм) проведен в брюшную аорту, по которому заведен коронарный стент Biomatrix (Biosensors) 3,5 × 8 mm. Под ангиокардиографическим контролем стент позиционирован в зоне сужения и имплантирован под давлением 12 атм. При контрольной аортографии отмечается полное устранение сужения перешейка (рис 4*C*). Интродьюсер удален, завязан кисет на правой ОСА. Кровотечения нет. Пульсация правой ОСА отчетливая.

По результатам контрольной ЭхоКГ после вмешательства: диаметр восходящей аорты 5 мм, поперечной дуги 3 мм, стент в перешейке 3,5 мм диаметром на протяжении 8 мм, проходим. ГСД на стентированном участке 10 мм рт. ст. Кровоток в нисходящей аорте магистрального типа. ОАП достоверно не визуализируется.

После стабилизации состояния ребенок переведен в реанимацию патологии новорожденных для дальнейшего выхаживания и лечения респираторного дистресс-синдрома с бронхолегочной дисплазией. Было проведено ингаляционное введение сурфактанта БЛ, в последствие высокочастотная ИВЛ, высокопоточная инсуфляция O_2. Проводилась пролонгированная терапия гепарином 15 ЕД/кг/час с целью профилактики тромботических осложнений, антибиотикотерапия, противогрибковая, диуретическая терапия, коррекция иммунного статуса. На 63 сутки лечения переведена в отделение патологии новорожденных, откуда выписана из стационара в возрасте 4 месяцев и 25 дней при весе 2 290 гр на 97 сутки после процедуры стентирования (набрав с момента рождения 1 760 г).

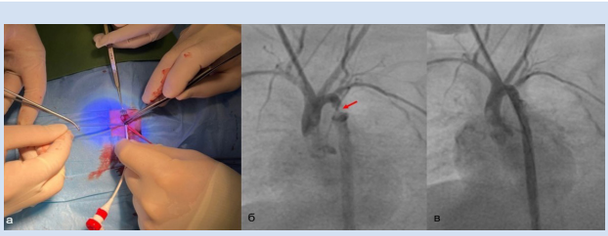


Рисунок 4. Стентирование КоАо доступом через правую ОСА

Figure 4. Aortic coarctation stenting with access through the right common carotid artery

При клиническом осмотре перед выпиской из стационара по гемодинамике и респираторному статусу стабильна, не зависима от кислородной терапии. Диурез 5 мл/кг/час на фоне приема фуросемида 0,5 мг/кг/сут и спиронолактона 3 мг/кг/сут. Неинвазивного градиента АД между верхними и нижними конечностями не отмечается: АД на правой руке 53/35 (40) мм рт. ст., на левой ноге 52/28 (34) мм рт. ст. По данным ЭхоКГ перед выпиской из стационара ГСД на стентированном участке составил 22 мм рт. ст. Кровоток в брюшной аорте измененного магистрального типа. ДМЖП субаортальный 6 мм диаметром с градиентом 16 мм рт. ст., преимущественно лево-правым сбросом. Размеры ЛЖ: конечно-диастолический размер 18 мм, конечно-систолический размер 12 мм, конечно-диастолический объем 10 мл, конечно-систолический объем 3 мл. ФВ ЛЖ 68%. Ребенок находился под амбулаторным наблюдением детского кардиолога до следующего поступления в стационар и госпитализирован в возрасте 6 месяцев при весе 2 кг 800 гр. в связи с нарастанием признаков недостаточности кровообращения за счет гемодинамически значимого ДМЖП. Плохая прибавка в весе, тахикардия до 145 ударов в мин. Сердечная недостаточность II функциональный класс по Ross. Выполнена ЭхоКГ, по данным которой ГСД на стентированном участке аорты 22 мм рт. ст., перимембранозный ДМЖП, частично прикрыт тканями трикуспидального клапана в несколько потоков, суммарный дефект 7,5 мм с пиковым градиентом 18 мм рт. ст. По результату МСКТ (рис. 5) размер восходящей аорты 7,1 мм (z-score «+0,8»), поперечная дуга аорты диаметром 4,1 мм (z-score « – 2,8»), на уровне перешейка внутренний диаметр стента 3 мм, (z-score «–4,5»), нисходящая аорта 4,9 мм (z-score «–0,9»).

Ребенку выполнена хирургическая коррекция – резекция стентированного участка аорты с формированием косого анастомоза «конец в конец» под дугу аорты и суживание ствола легочной артерии тесьмой по формуле Торонто-1 доступом через левостороннюю торакотомию по 4 межреберью.

На рис. 6*A* представлена часть резецированного участка стентированной аорты. Макроскопически отмечена полная проходимость стентированного участка спустя 4 месяца после процедуры стентирования. При микроскопии слой неоинтимы не выражен, признаков гиперплазии не отмечено. На рис. 6*B* представлен итоговый вид сформированного анастомоза.

В послеоперационном периоде состояние ребенка стабильно тяжелое. Длительное нахождение на ИВЛ обусловлено бронхолегочной дисплазией и резидуальной легочной гипертензией, что потребовало назначения медикаментозной терапии легочной гипертензии (силденафил и оксид азота). Ребенок был экстубирован на 14 сутки после операции и переведен на неинвазивную CPAP поддержку высокопоточным кислородом. По результатам ЭхоКГ пиковый градиент на перешейке аорты 8 мм рт. ст., кровоток в брюшной аорте магистральный. Размеры аорты: восходящая аорта 7 мм, поперечная дуга 5 мм, перешеек 4,3 мм диаметром. Для дальнейшего лечения по поводу бронхолегочной дисплазии ребенок на 16 сутки переведен в отделение неонатологии и спустя 25 дней выписан под амбулаторный контроль детского кардиолога. Операция по радикальной коррекции ДМЖП запланирована в отсроченном периоде при весе 4–5 кг.

Обсуждение

Коарктация аорты – распространенный порок, составляющий около 3 детей на 1 000 живорожденных и занимающий от 5 до 7% всех ВПС [12]. Этот порок наиболее часто манифестирует и требует устранения в периоде новорожденности и у младенцев, поэтому «золотым стандартом» является хирургическая коррекция. В случае же формирования взрослого типа КоАо у пациентов более старшего возраста рентгенхирургические методы становятся более предпочтительными [13, 14].

Недоношенность и низкая масса тела при рождении являются общепризнанными факторами риска смертности новорожденных с ВПС. Так, летальность новорожденных с ВПС и гестационном возрастом до 34 недель ранжируется от 20 до 65%. [15]. Такой высокий процент летальности связан с фоновыми заболеваниями на фоне незрелости внутренних органов, в особенности головного мозга. Тяжелые поражения центральной нервной системы и почек являются ведущими коморбидными патологиями для ВПС.

С целью минимизации осложнений было предложено использовать эндоваскулярные подходы при лечении детей с КоАо. В отдельных случаях ТЛБАП может быть применена в качестве паллиативной стратегии для стабилизации клинического состояния новорожденных, которые имеют абсолютные противопоказания к операции с ИК. Хотя эндоваскулярное лечение КоАо у новорожденных и младенцев остается спорным, ТЛБАП может снизить уровень смертности, обеспечивая переход к хирургическому вмешательству в лучших клинических условиях. Тем не менее её результаты часто имеют неудовлетворительный исход в виде раннего рестеноза и образования аневризм в зоне дилатации [16].

Учитывая, что у недоношенных пациентов с ОНМТ и ЭНМТ, а также маловесных пациентов необходимо сохранение удовлетворительного результата коррекции в течении достаточно долгого времени, стентирование перешейка аорты может быть еще одной эффективной паллиативной процедурой при критической КоАо, в том числе и с сопутствующей гипоплазией дистального отдела аорты. Radtke W.A. с соавт. одними из первых в 2002 г. сообщили о успешном стентировании КоАо с помощью жестких коронарных стентов Palmaz-Schatz [16] доступом через выделенную хирургическим путем ОСА у 3 недоношенных детей весом от 1 000 до 1 300 грамм. Это дало толчок к последующему активному использованию коронарных стентов для лечения КоАо как моста к последующей хирургической коррекции порока, включая удаление стента [3, 7, 9, 11]. Хирургическое вмешательство после стентирования направленно на резекцию стентированной зоны аорты с удалением стента и восстановлением её целостности при достижении пациентом до-

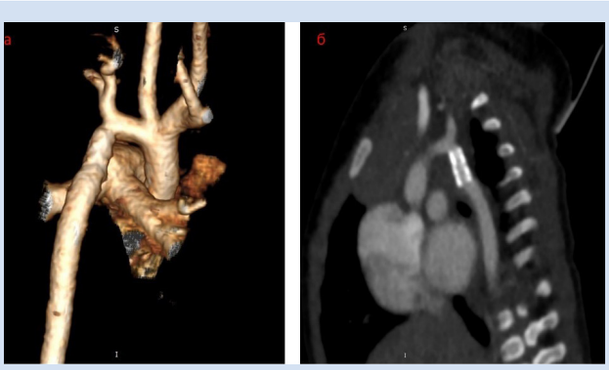


Рисунок 5. КТ ангиография через 4,5 месяца после стентирования КоАо
Figure 5. CT angiography 4.5 months after common carotid artery stenting

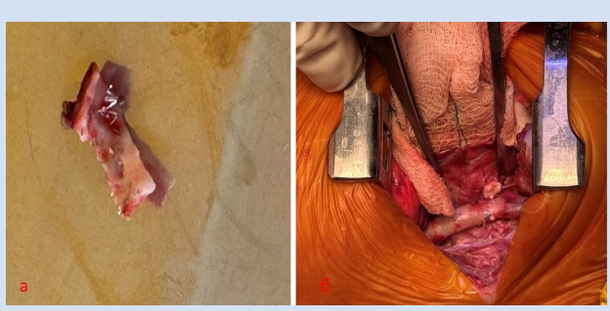


Рисунок 6. Интраоперационный вид сформированного анастомоза после резекции КоАо
Figure 6. Intraoperative view of the formed anastomosis after common carotid artery resection

статочной для открытой хирургической коррекции массы тела.

По нашему мнению, использование коронарных стентов с лекарственным покрытием у пациентов с ОНМТ и ЭНМТ более предпочтительно из-за вероятного уменьшения рестеноза стента, обусловленного гиперплазией неоинтимы. Это позволить не спешить с проведением хирургической коррекции порока, которое нашло свое подтверждение в первом нашем клиническом наблюдении, когда хирургическое устранение КоА было выполнено достаточно поздно при весе 9 кг. Специальных исследований, сравнивающих результаты стентирования КоАо с использованием голометаллических стентов и стентов с лекарственным покрытием в детской популяции, нет.

Стентирование КоАо обычно выполняется доступом через бедренную артерию, но у детей ОНМТ и ЭНМТ приходится использовать альтернативные доступы для избегания сосудистых осложнений со стороны нижних конечностей. Использование ОСА или подмышечной артерии для этого имеют свои преимущества в виде большего калибра сосуда чем общая бедренная артерия, а также антеградного и прямого пути к перешейку аорты. Кроме этого, эти доступы при критической КоАо дают некоторые технические преимущества, т.к. на этих артериях легче прощупать пульс, тогда как на бедренных артериях она не пальпируется [8]. Секционный доступ через ОСА наиболее оптимален для маловесных детей с КоАо.

Хирургическое вмешательство, направленное на резекцию стентированной зоны аорты с удалением стента и созданием анастомоза может быть выполнено, как только пациент достигнет достаточной массы тела для безопасного проведения операции. Однако также надо учитывать, что стенты могут приводить к более высокой травматизации аорты при хирургической эксплантации и создания дефицита тканей для формирования анастомоза своими тканями. В случае вовлечения в зону стентирования поперечной дуги, хирургическая коррекция возможна только в условиях ИК, зачастую с применением чужеродных биологических материалов. В любом случае стентирование КоАо у маловесных пациентов представляют собой привлекательную альтернативу с меньшим повреждением тканей.

Заключение

Лечение новорожденных пациентов с низкой и ЭНМТ является «серьезным вызовом», зачастую требующим нестандартного подхода для профилактики осложнений. Чрезкожный бедренный доступ у маловесных пациентов с низким кровотоком в бедренных артериях представляет высокий риск повреждения сосудов нижних конечностей. Описанное лечение КоАо у ребенка с ЭНМТ методом стентирования доступом через правую ОСА у ребенка с ОНМТ представлено в отечественной литературе впервые.

Стентирование аорты в отличии от ТЛБАП у новорожденных и маловесных пациентов обеспечивает гарантированное устранение обструкции перешейка аорты на длительный период времени, необходимый для набора веса и лечения всех сопутствующих заболеваний. Учитывая наличие рисков церебральной тромбоэмболии, окклюзии или стеноза сонной артерии, способствующих развитию инсульта, данный доступ рекомендовать как абсолютно безопасный мы не можем. Однако его применение может быть оправдано у пациентов с ОНМТ и ЭНМТ, находящихся в крайне тяжелом состоянии, обусловленным степенью выраженности КоАо. Хирургический секционный доступ является более предпочтительным пункционному, так как имеется возможность безопасного восстановления целостности сосуда и доступ не требует компрессионного гемостаза. Использование коронарных стентов позволяет пережить таким детям критический период нарушений гемодинамики.

Оптимальный срок безопасного выполнения второго этапа коррекции требует дальнейшего изучения. Хирургическое вмешательство, направленное на резекцию стентированной зоны аорты с удалением стента и восстановлением её целостности может быть выполнено, как только пациент достигнет достаточной массы тела для безопасного проведения операции. Однако также надо учитывать, что стенты могут приводить к более высокой травматизации аорты при хирургической эксплантации и к созданию дефицита тканей при формировании анастомоза своими тканями. В любом случае двухэтапное лечение после стентирования КоАо у маловесных пациентов представляет собой привлекательную альтернативу в связи с уменьшением летальности по сравнению с одноэтапным хирургическим лечением, что подтверждено нашими двумя клиническими наблюдениями, где оба эти пациента успешно перенесли все инвазивные вмешательства.

Конфликт интересов

М.Г. Пурсанов заявляет об отсутствии конфликтов интересов. А.В. Бедин заявляет об отсутствии конфликтов интересов. М.А. Абрамян заявляет об отсутствии конфликтов интересов. Ю.Н. Шамрин заявляет об отсутствии конфликтов интересов. Д.Б. Пардаев заявляет об отсутствии конфликтов интересов. С.О. Ефремов заявляет об отсутствии конфликтов интересов. В.П. Мирошниченко заявляет об отсутствии конфликтов интересов. М.М. Курако заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Пурсанов Манолис Георгиевич, доктор медицинских наук врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская Детская Городская Клиническая Больница Департамента Здравоохранения Города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1421-1795

Бедин Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская Детская Городская Клиническая Больница Департамента Здравоохранения Города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8489-6438

Абрамян Михаил Арамович, доктор медицинских наук заведующий отделением экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская Детская Городская Клиническая Больница Департамента Здравоохранения Города Москвы», Москва, Российская Федерация; профессор кафедры педиатрии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация; заместитель главного внештатного специалиста сердечно-сосудистого хирурга, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4018-6287

Шамрин Юрий Николаевич, доктор медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская Детская Городская Клиническая Больница Департамента Здравоохранения Города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2260-9533

Пардаев Давронбек Базоркулович, врач – рентген-эндоваскулярный хирург отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская Детская Городская Клиническая Больница Департамента Здравоохранения Города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6758-1266

Ефремов Сергей Олегович, врач – детский кардиолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская Детская Городская Клиническая Больница Департамента Здравоохранения Города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9695-8800

Мирошниченко Владимир Петрович, врач – детский кардиолог отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская Детская Городская Клиническая Больница Департамента Здравоохранения Города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4140-8777

Курако Мария Михайловна, кандидат медицинских наук врач функциональной диагностики отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская Детская Городская Клиническая Больница Департамента Здравоохранения Города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1100-1506

Author Information Form

Pursanov Manolis G., PhD, Endovascular Surgeon at the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology at the Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1421-1795

Bedin Aleksey V., Phd, Cardiovascular Surgeon at the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology at the Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8489-6438

Abramyan Mikhail A., PhD, MD, Head of the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology at the Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Pediatrics, Peoples' Frendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4018-6287

Shamrin Yuriy N., Cardiovascular Surgeon at the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology at the Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2260-9533

Pardaev Davronbek B., Endovascular Surgeon at the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology at the Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1421-1795

Efremov Sergey O., Pediatric Cardiologist at the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology at the Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9695-8800

Miroshnicheko Vladimir P., Pediatric Cardiologist at the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology at the Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4140-8777

Kurako Maria M., Echocardiography Specialist at the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology at the Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1100-1506

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thomson J.D., Mulpur A., Guerrero R., Nagy Z., Gibbs J.L., Watterson K.G. Outcome after extended arch repair for aortic coarctation. Heart. 2006; 92(1):90-94. doi:10.1136/hrt.2004.058685

2. Oster M. E., McCracken C., Kiener A. et al. Long-term survival of patients with coarctation repaired during infancy (from the Pediatric Cardiac Care Consortium) // Am J Cardiol. 2019. Vol. 124, № 5. P. 795-802. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.05.047. PMID: 31272703; PMCID: PMC6702038.

3. Нохрин А.В., Комиссаров М.И., Алешин И.Ю., Тризна Е.В., Попова Л.Л., Мурашова О.А., Гвоздь Е.М., Иванов Д.О. Этапная коррекция коарктации аорты у маловесных новорожденных (первый опыт). Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2022;181(6):51-57. https://doi.org/10.24884/0042-4625-2022-181-6-51-57

4. Al-Ammouri I, Karasneh S, Samara D, Al-Theiabat M, Khriesat WM. Angioplasty of native coarctation in a very low birth weight, donor of twin-twin transfusion infant. Pediatr Cardiol. (2022) 43:467–9. doi: 10.1007/s00246-021-02752-5

5. Dryzek P, Goreczny S, Kopala M. Interventional treatment of critical coarctation of the aorta in an extremely low birth weight preterm neonate. Cardiol Young. (2012) 22:475–7. doi: 10.1017/S1047951111002058

6. Krasemann T, van Beynum I, Dalinghaus M, van Leuwen W, Bogers A, van de Woestijne P. Indications for stenting of coarctation of the aorta in children under 3 months of age. Neth Heart J. 2020 Oct;28(10):546-550. doi: 10.1007/s12471-020-01371-8. PMID: 32056092; PMCID: PMC7494706.

7. Mini N, Zartner PA, Schneider MBE. Stenting of critical aortic coarctation in neonates between 600 and 1,350 g. Using a transfemoral artery approach. A single center experience. Front Cardiovasc Med. 2022 Oct 3;9:1025411. doi: 10.3389/fcvm.2022.1025411. PMID: 36312251; PMCID: PMC9601737.

8. Esmaeili A, Schrewe R, Wong F, Schranz D. Axillary artery access for stenting of aortic coarctation in a 1.2 kg premature newborn with malignant systemic hypertension: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2020 Dec 24;5(2):ytaa554. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa554. PMID: 33598622; PMCID: PMC7873809.

9. Рзаева К.А., Сойнов И.А., Горбатых А.В., Кулябин Ю.Ю., Войтов А.В., Иванцов С.М., Горбатых Ю.Н., Богачев-Прокофьев А.В. Критическая коарктация аорты. Возможности диагностики и методов хирургической коррекции коарктации аорты у новорожденных. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(2):46-62. http://dx.doi. org/10.21688/1681-3472-2020-2-46-62

10. Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Ким А.И., Туманян М.Р. Транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование при коарктационном синдроме у новорожденных и детей первого года жизни. В книге Рентгенэндоваскулярная хирургия (национальное руководство) под редакцией Б.Г. Алекяна. Издательство «Литтерра». 2017, том 1, стр 247-262.

11. Сойнов И.А., Кулябин Ю.Ю., Горбатых А.В., Войтов А.В., Омельченко А.Ю., Горбатых Ю.Н., Иванцов С.М., Архипов А.Н. Паллиативное стентирование коарктации аорты у новорожденного пациента в критическом состоянии. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019;23(1):78-82 DOI: 10.21688-1681-3472-2019-1-78-82

12. Ingel RE, Gauvreau K, Moses H, Jenkins KJ. Coarctation of the Aorta Stent Trial (COAST): study design and rationale. Am Heart J 2012; 164: 7-13 [PMID: 22795276 DOI: 10.1016/j.ahj.2012.04.008]

13. Пурсанов М.Г., Бедин А.В., Абрамян М.А., Пардаев Д.Б., Шамрин Ю.Н., Курако М.М., Хасанова К.А., Коваленко Д.Г. Стентирование при обструктивной патологии дуги и перешейка аорты у детей и подростков. Эндоваскулярная хирургия. 2023; 10, N 3: 310–330.

14. Бедин А.В., Пурсанов М.Г., Абрамян М.А., Пардаев

Д.Б., Курако М.М., Шамрин Ю.Н., Хасанова К.А., Кочарян Ю.Э., Мирошниченко В.П. Роль транслюминальной баллонной ангиопластики в лечении коарктации и рекоарктации аорты у детей разных возрастных групп. Эндоваскулярная хирургия. 2022; 9 (2): 144–56. DOI: 10.24183/2409-4080-2022-9-2-144-156

15. Dumitrascu Biris I, Mintoft A, Harris C, Rawn Z, Jheeta JS, Pushparajah K, Khan H, Fox G. Mortality and morbidity in preterm infants with congenital heart disease. Acta Paediatr. 2022 Jan;111(1):151-156. doi: 10.1111/apa.16155. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34655490.

16. Radtke WA, Waller BR, Hebra A, Bradley SM. Palliative stent implantation for aortic coarctation in premature infants weighing <1,500 g. Am J Cardiol. 2002 Dec 15;90(12):1409-12. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02887-4. PMID: 12480059.

REFERENCES

1. Thomson J.D., Mulpur A., Guerrero R., Nagy Z., Gibbs J.L., Watterson K.G. Outcome after extended arch repair for aortic coarctation. Heart. 2006; 92(1):90-94. doi:10.1136/hrt.2004.058685

2. Oster M. E., McCracken C., Kiener A. et al. Long-term survival of patients with coarctation repaired during infancy (from the Pediatric Cardiac Care Consortium) // Am J Cardiol. 2019. Vol. 124, № 5. P. 795-802. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.05.047. PMID: 31272703; PMCID: PMC6702038.

3. Nokhrin A.V., Komissarov M.I., Aleshin I.Yu., Trizna E.V., Popova L.L., Murashova O.A., Gvozd' E.M., Ivanov D.O. Etapnaya korrektsiya koarktatsii aorty u malovesnykh novorozhdennykh (pervyi opyt). Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova. 2022;181(6):51-57. https://doi.org/10.24884/0042-4625-2022-181-6-51-57

4. Al-Ammouri I, Karasneh S, Samara D, Al-Theiabat M, Khriesat WM. Angioplasty of native coarctation in a very low birth weight, donor of twin-twin transfusion infant. Pediatr Cardiol. (2022) 43:467–9. doi: 10.1007/s00246-021-02752-5

5. Dryzek P, Goreczny S, Kopala M. Interventional treatment of critical coarctation of the aorta in an extremely low birth weight preterm neonate. Cardiol Young. (2012) 22:475–7. doi: 10.1017/S1047951111002058

6. Krasemann T, van Beynum I, Dalinghaus M, van Leuwen W, Bogers A, van de Woestijne P. Indications for stenting of coarctation of the aorta in children under 3 months of age. Neth Heart J. 2020 Oct;28(10):546-550. doi: 10.1007/s12471-020-01371-8. PMID: 32056092; PMCID: PMC7494706.

7. Mini N, Zartner PA, Schneider MBE. Stenting of critical aortic coarctation in neonates between 600 and 1,350 g. Using a transfemoral artery approach. A single center experience. Front Cardiovasc Med. 2022 Oct 3;9:1025411. doi: 10.3389/fcvm.2022.1025411. PMID: 36312251; PMCID: PMC9601737.

8. Esmaeili A, Schrewe R, Wong F, Schranz D. Axillary artery access for stenting of aortic coarctation in a 1.2 kg premature newborn with malignant systemic hypertension: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2020 Dec 24;5(2):ytaa554. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa554. PMID: 33598622; PMCID: PMC7873809.

9. Rzaeva K.A., Soinov I.A., Gorbatykh A.V., Kulyabin Yu.Yu., Voitov A.V., Ivantsov S.M., Gorbatykh Yu.N., Bogachev-Prokof'ev A.V. Kriticheskaya koarktatsiya aorty. Vozmozhnosti diagnostiki i metodov khirurgicheskoi korrektsii koarktatsii aorty u novorozhdennykh. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2020;24(2):46-62. http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-2-46-62

10. Alekyan B.G., Grigor'yan A.M., Kim A.I., Tumanyan M.R. Translyuminal'naya ballonnaya angioplastika i stentirovanie pri koarktatsionnom sindrome u novorozhdennykh i detei pervogo goda zhizni. V knige Rentgenendovaskulyarnaya khirurgiya (natsional'noe rukovodstvo) pod redaktsiei B.G. Alekyana. Izdatel'stvo «Litterra». 2017, tom 1, str 247-262.

11. Soinov I.A., Kulyabin Yu.Yu., Gorbatykh A.V., Voitov A.V., Omel'chenko A.Yu., Gorbatykh Yu.N., Ivantsov S.M., Arkhipov A.N. Palliativnoe stentirovanie koarktatsii aorty u novorozhdennogo patsienta v kriticheskom sostoyanii. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2019;23(1):78-82 DOI: 10.21688-1681-3472-2019-1-78-82

12. Ingel RE, Gauvreau K, Moses H, Jenkins KJ. Coarctation of the Aorta Stent Trial (COAST): study design and rationale. Am Heart J 2012; 164: 7-13 [PMID: 22795276 DOI: 10.1016/j.ahj.2012.04.008]

13. Pursanov M.G., Bedin A.V., Abramyan M.A., Pardaev D.B., Shamrin Yu.N., Kurako M.M., Khasanova K.A., Kovalenko D.G. Stentirovanie pri obstruktivnoi patologii dugi i peresheika aorty u detei i podrostkov. Endovaskulyarnaya khirurgiya. 2023; 10, N 3: 310–330.

14. Bedin A.V., Pursanov M.G., Abramyan M.A., Pardaev D.B., Kurako M.M., Shamrin Yu.N., Khasanova K.A., Kocharyan Yu.E., Miroshnichenko V.P. Rol' translyuminal'noi ballonnoi angioplastiki v lechenii koarktatsii i rekoarktatsii aorty u detei raznykh vozrastnykh grupp. Endovaskulyarnaya khirurgiya. 2022; 9 (2): 144–56. DOI: 10.24183/2409-4080-2022- 9-2-144-156

15. Dumitrascu Biris I, Mintoft A, Harris C, Rawn Z, Jheeta JS, Pushparajah K, Khan H, Fox G. Mortality and morbidity in preterm infants with congenital heart disease. Acta Paediatr. 2022 Jan;111(1):151-156. doi: 10.1111/apa.16155. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34655490.

16. Radtke WA, Waller BR, Hebra A, Bradley SM. Palliative stent implantation for aortic coarctation in premature infants weighing <1,500 g. Am J Cardiol. 2002 Dec 15;90(12):1409-12. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02887-4. PMID: 12480059.

Для цитирования: *Пурсанов М.Г., Бедин А.В., Абрамян М.А., Шамрин Ю.Н., Пардаев Д.Б., Ефремов С.О., Мирошниченко В.П., Курако М.М. Стентирование коарктации аорты у детей с экстремальной и очень низкой массой тела доступом через правую общую сонную артерию. Описание 2-х клинических случаев. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2026;15(2): 224-234. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-224-234*

To cite: *Pursanov M.G., Bedin A.V., Abramyan M.A., Shamrin Y.N., Pardaev D.B., Efremov S.O., Miroshnicheko V.P., Kurako M.M. Stenting of coarctation of aorta in children with extreme and very low body weight by access through the right common carotid artery. Description of 2 clinical cases. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2026;15(2): 224-234. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-2-224-234*

nii-kpssz.com

Дата выхода в свет: 30.04.2026

Адрес редакции и издателя: 650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, бульвар академика Л.С. Барбараша, стр. 6,
тел. (3842) 34-53-89, email: avtor@kemcardio.ru (главный редактор О.Л. Барбараш)