

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

SCIENCE AND PRACTICE PEER-REVIEWED JOURNAL

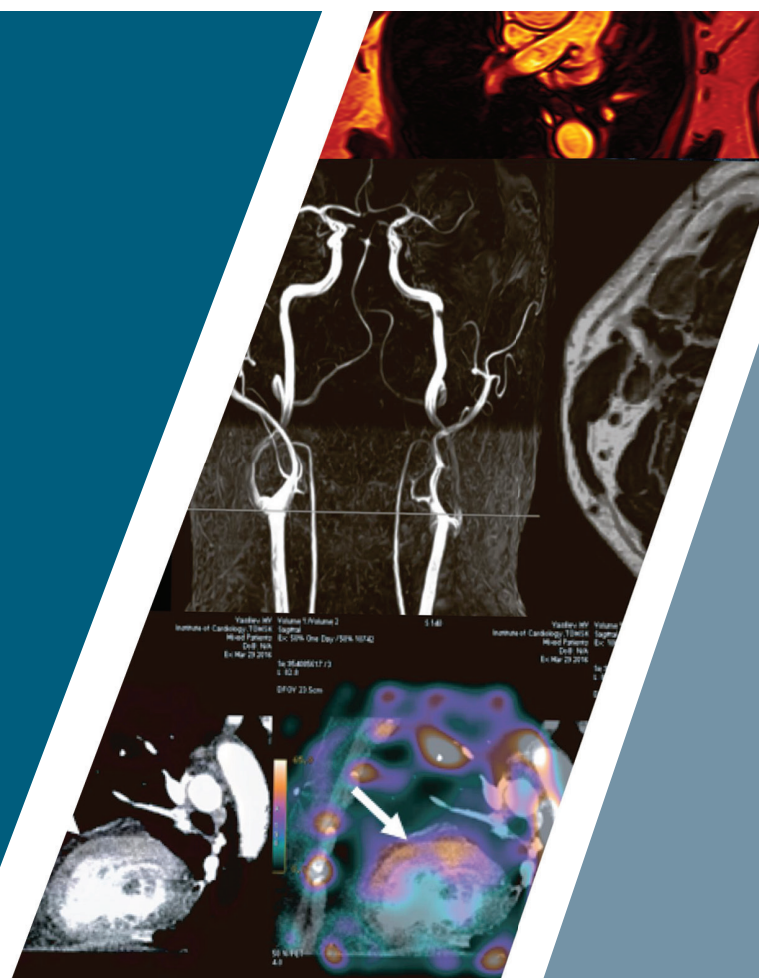
ТЕМА
ВЫПУСКА

Актуальные вопросы аритмологии

- Обзоры и лекции
- Клинические исследования
- Краткие сообщения
- Экспериментальные исследования
- Организация здравоохранения
и общественное здоровье



ТОМСКИЙ НИМЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ



4'2023
Том 38

ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук» (Томский НИМЦ)

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 38, № 4, 2023

Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

THE SIBERIAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

The journal is published from 1996 quarterly

Volume 38, No. 4, 2023

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От редактора выпуска	12	From the editor of the issue
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ		REVIEWS AND LECTURES
Медведь М.С. Имплантация электрода для постоянной электрокардиостимуляции в проводящую систему сердца: методики интраоперационной визуализации	14	Medved M.S. The lead implantation into the cardiac conduction system for permanent cardiac pacing: intraoperative visualization techniques
Татарский Б.А., Казеннова Н.В. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий: подходы к выбору антиаритмической терапии	20	Tatarsky B.A., Kazennova N.V. Chronic kidney disease and atrial fibrillation: approaches to the choice of antiarrhythmic therapy
Попов С.В., Нарыжная Н.В., Сиротина М.А., Маслов Л.Н., Мухомедзянов А.В., Курбатов Б.К., Горбунов А.С., Килин М., Крылатов А.В., Подоксенев Ю.К., Азев В.Н., Суфианова Г.З., Хлесткина М.С. Апелин – пептид, повышающий устойчивость органов и клеток к ишемии и реперфузии. Молекулярный механизм (обзор)	29	Popov S.V., Naryzhnaya N.V., Sirochina M.A., Maslov L.N., Mukhomedzhanov A.V., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Kilin M., Krylatov A.V., Podoksenov Y.K., Azev V.N., Sufianova G.Z., Khlestkina M.S. Apelin is a peptide increasing tolerance of organs and cells to ischemia and reperfusion. The molecular mechanism (the review)
Абдуллаева А.А., Арипова Н.Р., Злобина П.Д., Харлап М.С., Давтян К.В. Определение роли лабораторных маркеров в прогнозировании эффективности катетерного лечения фибрилляции предсердий: обзор литературы	40	Aishat A. Abdullaeva, Nazira R. Aripova, Polina D. Zlobina, Maria S. Kharlap, Karapet V. Davtyan The role of laboratory markers in predicting the effectiveness of catheter treatment for atrial fibrillation: a review of the literature
Канорский С.Г. Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий: современные представления и перспективы (обзор)	46	Kanorskii S.G. Endovascular occlusion of the left atrial appendage in atrial fibrillation: modern concepts and prospects (review)
Арипова Н.Р., Абдуллаева А.А., Злобина П.Д., Харлап М.С., Давтян К.В. Патогенез, предикторы и прогностические шкалы оценки риска рецидивов фибрилляции предсердий после катетерных методов лечения: литературный обзор	55	Aripova N.R., Abdullaeva A.A., Zlobina P.D., Kharlap M.S., Davtyan K.V. Pathogenesis, predictors and prognostic scales for assessing the risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter treatment: a review of the literature
Кучер А.Н., Назаренко М.С. Эпигенетические факторы сердечной недостаточности (обзор)	61	Kucher A.N., Nazarenko M.S. Epigenetic factors of heart failure (review)
Горгулько А.П., Баранов А.А., Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Бадоян А.Г. Оптимальный режим двойной антиагрегантной терапии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (обзор литературы)	70	Gorgulko A.P., Baranov A.A., Khelinskii D.A., Krestyaninov O.V., Badoyan A.G. Optimal time of dual antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease (literature review)
Кожанов Р.С., Егунов О.А., Связов Е.А., Кривошеков Е.В. Исторические и современные аспекты хирургического лечения гипертрофической кардиомиопатии у детей (обзор литературы)	77	Kozhanov R.S., Egunov O.A., Svyazov E.A., Krivoshchekov E.V. Historical and modern aspects of surgical treatment of hypertrophic cardiomyopathy in children (literature review)
Борщев Ю.Ю., Сонин Д.Л., Минасян С.М., Борщева О.В., Буровенко И.Ю., Галагудза М.М. Влияние кишечной микробиоты на устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению	86	Borshchev Y.Yu., Sonin D.L., Minasyan S.M., Borshcheva O.V., Burovenko I.Yu., Galagudza M.M. Effect of intestinal microbiota on myocardial resistance to ischemia-reperfusion injury
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		CLINICAL INVESTIGATIONS
Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Усенков С.Ю., Степанов И.В., Афанасьев С.А., Попов С.В. Эффективность аблации фибрилляции предсердий при наличии хронического миокардита	97	Archakov E.A., Batalov R.E., Usenkov S.U., Stepanov I.V., Afanasyev S.A., Popov S.V. Effectiveness of atrial fibrillation ablation in the presence of chronic myocarditis
Лебедева В.К., Левинова О.Э. Анализ электротерапии у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором для первичной профилактики внезапной сердечной смерти по данным удаленного мониторинга	106	Lebedeva V.K., Levinova O.E. Analysis of electrotherapy in patients with implantable cardioverter-defibrillator and a high risk of sudden cardiac death by remote monitoring data

- Ситкова Е.С., Драгунова М.А., Огуркова О.Н., Сморгон А.В., Московских Т.В., Баталов Р.Е., Суслова Т.Е.**
Спонтанная и стимулированная агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромботическими осложнениями
- Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г.**
Экспрессия каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) на лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких
- Чуева К.А., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С., Кофейникова О.А., Ковальчук Т.С., Перегудина О.Л., Васичкина Е.С.**
Поиск предикторов неэффективности радиочастотной катетерной абляции идиопатических желудочковых нарушений ритма сердца у детей
- Юричева Ю.А., Дзаурова Х.М., Беляева М.М., Миронов Н.Ю., Соколов С.Ф., Шерина Т.А., Голицын С.П.**
Результаты I фазы клинических испытаний таблетированной формы антиаритмического препарата III класса
- Чистякова М.В., Говорин А.В., Гончарова Е.В., Кушнарченко Н.Н., Мудров В.А., Калинин Т.В., Кудрявцева Я.В.**
Изменения кардиогемодинамики и нарушения ритма сердца у пациентов после коронавирусной инфекции
- Дворниченко М.В., Геренг Е.А., Карпова М.Р., Саприна Т.В., Черныаховская Д.В., Насибов Т.Ф.**
Особенности антропометрических показателей как фенотипическая характеристика синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани
- Горев М.В., Уразовская И.Л., Сайганов С.А.**
Интраоперационные изменения предсердного ритма при катетерной абляции фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца
- Подоксенев Ю.К., Свирко Ю.С., Козлов Б.Н., Ладик У.А., Дьякова М.Л., Каменщиков Н.О., Гусакова А.М., Трубачева О.А., Чурилина Е.А., Те М.А.**
Особенности прогнозирования и диагностики внутрибрюшной гипертензии в кардиохирургии (клиническое исследование)
- Логинава Е.Н., Нечаева Г.И., Дакуко А.Н., Богатырев И.В., Потапов В.В., Кириченко А.Н., Шаруни В.**
Клиническая характеристика и оценка структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани
- Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Симонян А.А., Гапон Л.И., Карева М.А.**
Качество сна и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в условиях вахты на Крайнем Севере
- Гостев А.А., Осипова О.С., Климова А.С., Каменская О.В., Карпенко А.А.**
Периферическая эмболия и микроциркуляция при реваскуляризации поверхностной бедренной артерии нативными баллонами и баллонами с лекарственным покрытием на периоде наблюдения один год
- Асадуллин И.Ш., Каменских М.С., Филиппов А.А., Ефремов С.М., Никитина Т.П., Ионова Т.И., Шматов Д.В.**
Факторы, определяющие качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым планируется операция аортокоронарного шунтирования
- 116 Sitkova E.S., Dragunova M.A., Ogurkova O.N., Smorgon A.V., Moskovskikh T.V., Batalov R.E., Suslova T.E.**
Spontaneous and stimulated platelet aggregation activity in patients with atrial fibrillation and thrombotic complications
- 125 Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G.**
Expression of transient receptor potential (TRP) channels on peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease
- 133 Chueva K.A., Tatarskiy R.B., Lebedev D.S., Kofeynikova O.A., Kovalchuk T.S., Peregudina O.L., Vasichkina E.S.**
Predictors of unsuccessful radiofrequency catheter ablation of idiopathic ventricular arrhythmias in children
- 141 Yuricheva Y.A., Dzaurova K.M., Beliaeva M.M., Mironov N.Y., Sokolov S.F., Sherina T.A., Golitsyn S.P.**
The results of I phase clinical study of class III antiarrhythmic drug, tablet form
- 151 Chistyakova M.V., Govorin A.V., Goncharova E.V., Kushnarenko N.N., Mudrov V.A., Kalinkina T.V., Kudryavtseva Y.V.**
Changes in cardiohemodynamics and cardiac arrhythmias in patients after coronavirus infection
- 159 Dvornichenko M.V., Gereng E.A., Karpova M.R., Saprina T.V., Chernyakhovskaya D.V., Nasibov T.F.**
Features of anthropometric indicators as a phenotypic characteristic of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia
- 167 Gorev M.V., Urazovskaya I.L., Sayganov S.A.**
Intraprocedural atrial rhythm changes during atrial fibrillation catheter ablation in patients with arterial hypertension and coronary artery disease
- 176 Podoksenov Y.K., Svirko Y.S., Kozlov B.N., Ladik U.A., Diakova M.L., Kamenshchikov N.O., Gusakova A.M., Trubacheva O.A., Churilina E.A., Te M.A.**
Features of prediction and diagnosis of intra-abdominal hypertension in cardiac surgery (clinical study)
- 184 Loginova E.N., Nechaeva G.I., Dakuko A.N., Bogatyrev I.V., Potapov V.V., Kirichenko N.A., Sharooni V.**
Clinical characteristics and assessment of structural and functional myocardium changes in patients with nonspecific connective tissue disorder
- 193 Shurkevich N.P., Vetoshkin A.S., Simonyan A.A., Gapon L.I., Kareva M.A.**
Sleep quality and cardiovascular risk in the watch setting in the Far North
- 202 Gostev A.A., Osipova O.S., Klinkova A.S., Kamenskaya O.V., Karpenko A.A.**
Peripheral embolism and microcirculation during revascularization of the superficial femoral artery with native and drug-coated balloons over a one-year follow-up period
- 213 Asadullin I.S., Kamenskikh M.S., Philippov A.A., Efremov S.M., Nikitina T.P., Ionova T.I., Shmatov D.V.**
Factors associated with quality of life in patients with coronary artery disease before coronary artery bypass surgery

**Чернов И.И., Энгиноев С.Т., Зеньков А.А.,
Екимов С.С., Гамзаев А.Б.**

Интраортальное окутывание против окутывания дакрон-вым протезом при выполнении модифицированной операции Росса у взрослых: ретроспективное одноцентровое исследование

**222 Chernov I.I., Enginoyev S.T., Zinkou A.A.,
Ekimov S.S., Gamzaev A.B.**

Autologous inclusion technique versus Dacron inclusion technique in modified Ross surgery in adults: a retrospective single-center study

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Вороной В.В., Верховод Д.П.

Выбор математической модели походки человека для применения в реабилитационных устройствах

231 Voronoy V.V., Verhovod D.P.

Selection of human gait mathematical model for use in rehabilitation devices

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Корепанов В.А., Реброва Т.Ю., Атабеков Т.А., Афанасьев С.А.

Возможная роль митохондриальной дисфункции в аритмогенезе при ишемической болезни сердца

236 Korepanov V.A., Rebrova T.Y., Atabekov T.A., Afanasiev S.A.

Potential role of mitochondrial dysfunction in arrhythmogenesis in coronary artery disease

**Ласукова Т.В., Зыкова М.В., Азаркина Л.А., Горбунов А.С.,
Петрова И.В., Карпова М.Р.**

К механизму кардиоваскулярных эффектов высокомолекулярных соединений гуминовой природы

**243 Lasukova T.V., Zyкова M.V., Azarkina L.A., Gorbunov A.S.,
Petrova I.V., Karpova M.R.**

On the cardiovascular effects mechanism of humic nature macromolecular compounds

**Прокудина Е.С., Сенокосова Е.А., Антонова Л.В.,
Мухамадияров Р.А., Кошелев В.А., Кривкина Е.О.,
Великанова Е.А., Кочергин Н.А.**

Морфологические особенности ремоделирования биологических и тканеинженерных сосудистых заплат: результаты испытаний на модели овцы

**250 Prokudina E.S., Senokosova E.A., Antonova L.V.,
Mukhamadiyarov R.A., Koshelev V.A., Krivkina E.O.,
Velikanova E.A., Kochergin N.A.**

Morphological features of biological and tissue-engineered vascular patches remodeling: results of tests on a sheep model

**Кульбакин Д.Е., Обходская Е.В., Обходский А.В.,
Родионов Е.О., Сачков В.И., Чернов В.И., Чойнзонов Е.Л.**

Исследование эффективности метода диагностики заболеваний дыхательной системы по анализу выдыхаемого воздуха с применением газоаналитического комплекса

**260 Kulbakin D.E., Obkhodskaya E.V., Obkhodskiy A.V.,
Rodionov E.O., Sachkov V.I., Chernov V.I., Choyznzonov E.L.**

Study of the effectiveness of diagnostic method for respiratory system diseases by analyzing the exhaled air using a gas analytical complex

**Ходашинский И.А., Смирнова И.Н., Бардамова М.Б.,
Сарин К.С., Светлаков М.О., Зайцев А.А., Тицкая Е.В.,
Тонкошкурова А.В., Антипова И.И., Ходашинская А.И.,
Зарипова Т.Н.**

Метод нахождения подмножеств согласованных признаков при прогнозировании эффективности реабилитации пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции

**270 Hodashinsky I.A., Smirnova I.N., Bardamova M.B.,
Sarin K.S., Svetlakov M.O., Zaitsev A.A., Tickaya E.V.,
Tonkoshkurova A.V., Antipova I.I., Hodashinskaya A.I.,
Zaripova T.N.**

Method for finding subsets of consensus features in predicting the effectiveness of rehabilitation of patients after COVID-19 coronavirus infection

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

**Барановская С.В., Сиротина А.С., Кобякова О.С., Бойков В.А.,
Деев И.А., Шибалков И.П., Бабешина М.А., Цхай В.Ф.**

Медицинский центр удаленного мониторинга пациентов с COVID-19 как ключевой элемент снижения нагрузки на службу скорой медицинской помощи в период пандемии

**280 Baranovskaya S.V., Sirotnina A.S., Kobyakova O.S., Boykov V.A.,
Deev I.A., Shibalkov I.P., Babeshina M.A., Tskhai V.F.**

Medical Center for Remote Monitoring of COVID-19 patients as a key element in reducing the burden on the ambulance service during the pandemic

**Акимов А.М., Гафаров В.В., Бессонова М.И., Каюмова М.М.,
Гакова Е.И., Лебедев Е.В., Акимова Е.В.**

Ассоциации самооценки здоровья и физической активности среди населения среднеурбанизированного города Западной Сибири (гендерный аспект)

**290 Akimov A.M., Gafarov V.V., Bessonova M.I., Kayumova M.M.,
Gakova E.I., Lebedev E.V., Akimova E.V.**

Associations of health and physical activity self-assessment among the population of a medium-urbanized city of Western Siberia (gender aspect)

ПАМЯТИ КОЛЛЕГ

Академик РАН Л.С. Барбараш

Информация

**298 Full Member of the Russian Academy of Sciences
Leonid S. Barbarash**

299 The information

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

IN MEMORY OF COLLEAGUES

Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины

Основная цель журнала — информирование читательской аудитории о новейших достижениях и перспективах развития отечественной и зарубежной медицинской науки, формирование научного мировоззрения, передача научной эстафеты от авторитетных исследователей молодым ученым, активная пропаганда принципов научно обоснованной клинической практики. Приоритетно публикуются работы, посвященные проблемам фундаментальной и прикладной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным научным дисциплинам. Наряду с обсуждением общемировых трендов большое внимание уделяется результатам исследования популяционных закономерностей, особенностям клинического течения и исходов, а также специфике оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидной патологии в экстремальных условиях сибирских территорий.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Р.С. Карпов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

karpov@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.В. Попов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

psv@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffcardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor

alfieri.ottavio@hsr.it; ottavio.alfieri@hsr.it

San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)

<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Н.Д. Анфиногенова

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

д-р мед. наук

cardio.intl@gmail.com

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

Г.В. Артамонова

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

д-р мед. наук, профессор

artamonova@kemcardio.ru

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor

datochin@mgh.harvard.edu; Atochin@tpu.ru

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

И.А. Трубачева

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

д-р мед. наук

tia@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

С.Е. Пекарский

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

д-р мед. наук

pekarski@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

С.А. Афанасьев

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

д-р мед. наук, профессор

tursky@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Л.И. Афтанас

<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

liaftanas@gmail.com

Сибирское отделение Российской академии наук; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

О.Л. Барбараш

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

liaftanas@gmail.com

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

А.А. Бощенко

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

д-р мед. наук

bosh@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>



А.В. Врублевский

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

д-р мед. наук

avr@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

А.А. Гарганеева

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

д-р мед. наук, профессор

aag@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

В.В. Гафаров

<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

д-р мед. наук, профессор

gafarovvv@bionet.nsc.ru; gafarov@gmail.com

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (Новосибирск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Ю.И. Гринштейн

[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

д-р мед. наук, профессор

grinstein.yi@mail.ru

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (Красноярск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

Haim Danenberg

<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor

danen@hadassah.org.il; haimd@ekmd.huji.ac.il

Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)

<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>

А.П. Дергилев

<http://ngmu.ru/users/40578>

д-р мед. наук, профессор

danen@hadassah.org.il; haimd@ekmd.huji.ac.il

Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

О.М. Драпкина

<https://gnicpm.ru/o-centre/biografiya-direktora-centra-o-m-drapkinoj.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

drapkina@bk.ru

Национальный исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации

<http://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

James M. Downey

<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.

jdowney@usouthal.edu; Fred.downey@unthsc.edu

College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

А.В. Евтушенко

http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

д-р мед. наук

ave@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Yi Zhang

https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor

zhyhenryphy@163.com

Hebei Medical University (Hebei, China)

<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>

В.В. Калюжин

<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

д-р мед. наук, профессор

kalyuzhinvv@mail.ru

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Jaroslav D. Kasprzak

https://www.researchgate.net/profile/Jaroslav_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor

kebtkebt@gmail.com

Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

Julia Kzhyshkowska

<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

д-р биол. наук, профессор

julia.kzhyshkowska@googlemail.com

Гейдельбергский университет (Гейдельберг, Германия); Томский государственный университет (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

О.С.Кобякова

<https://mednet.ru/sotrudniki/kobyakova-olga-sergeevna>

д-р мед. наук, профессор

kobyakovaos@mednet.ru

Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<http://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

Б.Н.Козлов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/288/kozlov-boris-nikolaevich>

д-р мед. наук

bnkozlov@yandex.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

<http://orcid.org/0000-0002-0217-7737>

И.А. Ковалев

<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

д-р мед. наук, профессор

kovalev@pedklin.ru; kovalev64@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Frantisek Kolar

<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor

kolar@biomed.cas.cz

Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

С.М. Комиссарова

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

д-р мед. наук

kom_svet@mail.ru

Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Республика Беларусь)

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Р.Д. Курбанов

д-р мед. наук, академик АН Узбекистана, профессор

ravshanbek.kurbanov@minzdrav.uz

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (Республика Узбекистан)

<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Н.П. Митьковская

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

д-р мед. наук, профессор

mitkovskaya1@mail.ru

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)

<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor

wchapman@uabmc.edu

Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

С.А. Некрылов

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

д-р ист. наук, профессор

Национальный исследовательский Томский государственный университет (Томск, Россия)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor

eliovsy@bgu.ac.il

Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

И.В. Осипова

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

д-р мед. наук, профессор

i.v.osipova@gmail.com

Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Барнаул, Россия)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor

n.pandian@gmail.com

Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor

Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)

<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

В.П. Пузырев

<http://onco.tnmc.ru/kontakty/personalii/tnmc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

p.valery@medgenetics.ru

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

А.Н. Репин

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

д-р мед. наук, профессор

ran@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

В.В. Рябов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

д-р мед. наук

rvvt@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor

rvvt@cardio-tomsk.ru

Vanderbilt University (Nashville, USA)

<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.

lfrazin@aol.com

UIC College of Medicine (Chicago, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik

<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

luk.szyda@gmail.com

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>

А.М.Чернявский

<https://meshalkin.ru/direktor-tsentra>

д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор

a_cherniavsky@meshalkin.ru

Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации

<http://orcid.org/0000-0001-9818-8678>



Е.Л. Чойнзон

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
choynzonov@tnimc.ru

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Е.В. Шлякто

http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
e.shlyakhto@almazovcentre.ru

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Jan Janousek

[http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/M.D., Ph.D., Professor](http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/M.D.,Ph.D.,Professor)

jan.janousek@fnmotol.cz

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

С.И. Карась

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

д-р мед. наук

ksi@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

РЕДАКЦИОННЫЕ КОНТАКТЫ:

smj@cardio-tomsk.ru; +7 (3822) 558 263

С правилами по оформлению статей можно ознакомиться на сайте журнала по адресу:
<https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

История издания журнала	Регулярная публикация выпусков журнала началась в 1996 году после 65-летнего перерыва. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.
Периодичность	Ежеквартально
Префикс DOI	10.29001
ISSN print	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Свидетельство о регистрации средства массовой информации	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ № ФС 77-78659 от 30.07.2020
Стоимость одного выпуска	Свободная цена
Условия распространения материалов	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель Издатель Редакция	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru , http://www.cardio-tomsk.ru
Редакторы	О.М. Рудникович, Т.Н. Вазим, А.П. Игнашина
Переводчик	А.П. Игнашина
Логистик	Д.А. Дедков
Менеджер	Т.В. Тихонова
Оригинал-макет	ООО «Литбюро» 634055, Российская Федерация, Томск, ул. Королева, 4
Тираж	500 экз.
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательского дома Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36
Выход в свет	29.12.2023

The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

The journal allows readers to get acquainted with the latest developments in medical science and practice. It promotes ideals and integrity that the leaders of Siberian medicine have been committed to. Primary remit of the journal focuses on the key questions of cardiology, cardiac surgery, and related scientific disciplines. We encourage publication of papers addressing the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, state-of-the-art diagnostics, prevention, treatment, cardiovascular comorbidities, rehabilitation, and improvement of medical care for cardiovascular patients.

EDITOR-IN-CHIEF

Rostislav S. Karpov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

karpov@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Sergey V. Popov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

psv@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

EDITORIAL BOARD

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffecardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor

alfieri.ottavio@hsr.it; ottavio.alfieri@hsr.it

San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)

<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Nina D. Anfinogenova

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

Dr. Sci. (Med.)

cardio.intl@gmail.com

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

Galina V. Artamonova

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

artamonova@kemcardio.ru

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor

datochin@mg.harvard.edu; Atochin@tpu.ru

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

Irina A. Trubacheva

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

tia@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

SCIENTIFIC EDITOR

Stanislav E. Pekarsky

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

pekarski@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

Sergey A. Afanasiev

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

Dr. Sci. (Med.), Professor

tursky@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Lubomir I. Aftanas

<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

liaftanas@gmail.com

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

Olga L. Barbarash

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

liaftanas@gmail.com

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Alla A. Boshchenko

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

bosh@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>



Alexander V. Vrublevskiy

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

avr@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

Alla A. Garganeeva

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

aag@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

Valeriy V. Gafarov

<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

gafarovvv@bionet.nsc.ru; gafarov@gmail.com

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)
<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Yury I. Greenstein

[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

grinstein.yi@mail.ru

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)
<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

Haim Danenberg

<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor

danen@hadassah.org.il; haimd@ekmd.huji.ac.il

Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)
<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>

Alexander P. Dergilev

<http://ngmu.ru/users/40578>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

danen@hadassah.org.il; haimd@ekmd.huji.ac.il

Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)
<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

Oksana M. Drapkina

<https://gnicpm.ru/o-czentre/biografiya-direktora-czentra-o-m-drapkinoj.html>

Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

drapkina@bk.ru

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia
<http://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

James M. Downey

<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.

jdowney@usouthal.edu; Fred.downey@unthsc.edu

College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

Alexey V. Evtushenko

http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

M.D., Dr. Sci. (Med.)

ave@cardio-tomsk.ru

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Yi Zhang

https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor

zhyhenryphy@163.com

Hebei Medical University (Hebei, China)

<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>

Vadim V. Kalyuzhin

<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyuzhin/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

kalyuzhinvv@mail.ru

Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Jaroslav D. Kasprzak

https://www.researchgate.net/profile/Jaroslav_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor

kebtkebt@gmail.com

Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

Julia Kzhyskowska

<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor

julia.kzhyskowska@googlemail.com

University of Heidelberg (Heidelberg, Germany); Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

Olga S. Kobyakova

<https://mednet.ru/sotrudniki/kobyakova-olga-sergeevna>

Dr. Sci. (Med), Professor

kobyakovaos@mednet.ru

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of Russia.

<http://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

Boris N. Kozlov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/288/kozlov-boris-nikolaevich>

Dr. Sci. (Med.)

bnkozlov@yandex.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

<http://orcid.org/0000-0002-0217-7737>

Igor A. Kovalev

<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

д-р мед. наук, профессор

kovalev@pedklin.ru; kovalev64@mail.ru

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Frantisek Kolar<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor

kolar@biomed.cas.cz

Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>**Svetlana M. Komissarova**<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

kom_svet@mail.ru

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus Republic)

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>**Ravshanbek D. Kurbanov**

M.D., Dr. Sci. (Med.)

ravshanbek.kurbanov@minzdrav.uz

Full Member of the Uzbekistan Academy of Sciences, Professor at the Republican Specialized Cardiology Center (Tashkent, Uzbekistan)

<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>**Natalya P. Mitkovskaya**<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

mitkovskaya1@mail.ru

Scientific and Practice Center "Cardiology", Belarus State Medical University (Minsk, Belarus Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>**Navin C. Nanda**https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor

wchapman@uabmc.edu

Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>**Sergey A. Nekrylov**<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

Dr. Sci. (History), Professor

Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>**Eli Ovsyshcher**<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor

eliovtsy@bgu.ac.il

Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>**Irina V. Osipova**<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

i.v.osipova@gmail.com

Altay State Medical University (Barnaul, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>**Natesa G. Pandian**https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor

n.pandian@gmail.com

Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>**Fausto J. Pinto**<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor

Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)

<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>**Valeriy P. Puzyrev**<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

p.valery@medgenetics.ru

Research Institute for Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>**Alexey N. Repin**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

ran@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>**Vyacheslav V. Ryabov**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

rvvt@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>**Igor Feoktistov**<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor

rvvt@cardio-tomsk.ru

Vanderbilt University (Nashville, USA)

<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>**Leon J. Frazin**https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.

lfrazin@aol.com

UIC College of Medicine (Chicago, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>**Michal Chudzik**<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

luk.szyda@gmail.com

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>



Alexander M. Chernyavskiy

<https://meshalkin.ru/direktor-tsentra>

Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia

<http://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

Evgeny L. Choynzonov

<http://onco.tnmc.ru/kontakty/personalii/tnmc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

choynzonov@tnmc.ru

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Evgeny V. Shlyakhto

http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

e.shlyakhto@almazovcentre.ru

Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Jan Janousek

<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

jan.janousek@fnmotol.cz

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

EXECUTIVE SECRETARY

Sergey I. Karas

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

Dr. Sci. (Med.)

ksi@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

РЕДАКЦИОННЫЕ КОНТАКТЫ:

smj@cardio-tomsk.ru; +7 (3822) 558 263

History of publication of the journal	Regular publication of the Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine has been restarted in 1996 after 65-year gap. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine is included in the list of peer-reviewed journals recommended for publication of the results of doctoral theses for academic degrees of Candidate and Doctor of Medical Sciences
Frequency	Quarterly
DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Mass media registration certificate	The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. FS 77-78659, 30.07.2020
The cost of one issue	Free price
Content distribution terms	This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Founder Publisher Editorial office	Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk NRMC) 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru , http://www.cardio-tomsk.ru
Editors:	O.M. Rudnikovich, T.N. Vazim, A.P. Ignashina
Translator:	A.P. Ignashina
Logistician:	D.A. Dedkov
Manager:	T.V. Tikhonova
Original layout:	OOO "Litburo" 4, Koroleva str., Tomsk, 634055, Russian Federation
Circulation	500 copies
Printing house	Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Date of issue	December, 29, 2023

От редактора выпуска

Дорогие коллеги!

Вы держите в руках четвертый выпуск Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины за 2023 год, который в основном посвящен одному из наиболее бурно развивающихся разделов кардиологии – аритмологии.

На настоящем этапе развития аритмология представляет собой альянс кардиологии, кардиохирургии и рентгенэндоваскулярной диагностики. И это, прежде всего, результат интенсивного развития фундаментальной и прикладной медицинской науки, поддерживаемой новыми технологиями, которые позволили «открыть» и внедрить инновационные методы диагностики и лечения аритмий, во многом опережающие время. Получение новых знаний является передовым ресурсом в бескрайнем мире кардиологической информации.

В систематических обзорах, вошедших в выпуск, рассматриваются вопросы патогенеза, диагностики, визуализации, медикаментозного, немедикаментозного лечения и прогноза аритмий, а также других заболеваний, способствующих или участвующих в их развитии.

Клинические исследования, представленные авторами статей, имеют мультидисциплинарную направленность, что в современных условиях является приоритетной областью для публикаций журнала. Читателю будут интересными материалы, посвященные интервенционному лечению фибрилляции предсердий, изменению агрегационных свойств тромбоцитов при данном нарушении ритма сердца, применению нового отечественного антиаритмического препарата III класса, катетерному лечению желудочковых нарушений ритма сердца у детей.

Широкий круг экспериментальных работ позволит читателю погрузиться в фундаментальные аспекты развития широкого спектра заболеваний, в том числе получить информацию о роли митохондрий в аритмогенезе, новых соединениях гуминовой природы, ремоделировании биологических и тканеинженерных сосудистых заплат.

Не остались без внимания вопросы последствий воздействия COVID-19 на изменения кардиогемодинамики и нарушения ритма сердца, их влияния на работу службы скорой медицинской помощи в период пандемии.

В целом, предлагаемые вашему вниманию статьи, иллюстрации и рисунки впечатляют своим качеством и полнотой. Они охватывают большой круг вопросов, касающихся кардиологической патологии, фундаментальных и прикладных аспектов обследования пациентов, дают представление о процессах развития заболевания от молекулярного до клинического уровня.

Благодарим авторов за актуальные и интересные материалы. Надеемся, что статьи, опубликованные в данном выпуске журнала, вдохновят исследователей на новые научные поиски в области кардиологии и аритмологии.

Будем благодарны за ваши комментарии, замечания, отзывы и конструктивные предложения. С уважением,



Баталов Роман Ефимович,
д-р мед. наук, заведующий лабораторией
высоких технологий диагностики
и лечения нарушений ритма сердца,
Научно-исследовательский институт
кардиологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-14-19>
УДК 616.12-089.819.843:615.84

Имплантация электрода для постоянной электрокардиостимуляции в проводящую систему сердца: методики интраоперационной визуализации

М.С. Медведь

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Аннотация

Стимуляция проводящей системы сердца (ПСС) – перспективный метод электрокардиостимуляции (ЭКС). В тематическом обзоре освещены вопросы современных дополнительных методик интраоперационной визуализации, их преимущества и ограничения. Наличие дополнительных интраоперационных визуализирующих методик в сложных ситуациях и на этапе обучения является серьезным подспорьем. Их применение позволяет уменьшить количество ложносепталных имплантаций, осложнений, лучевую нагрузку на оператора.

Ключевые слова:	проводящая система сердца, имплантация электрода, интраоперационная визуализация.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации: ЕГИСУ НИОКТР 121031100306-6.
Для цитирования:	Медведь М.С. Имплантация электрода для постоянной электрокардиостимуляции в проводящую систему сердца: методики интраоперационной визуализации. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):14–19. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-14-19 .

The lead implantation into the cardiac conduction system for permanent cardiac pacing: intraoperative visualization techniques

Mikhail S. Medved

Almazov National Medical Research Centre,
197341, 2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

The cardiac conduction system pacing is a promising method of cardiac pacing. The thematic review highlights the issues of modern additional methods of intraoperative visualization, their advantages and limitations. The availability of additional intraoperative visualization techniques in complex situations and during the training phase is of great help. Their use makes it possible to reduce the number of false septal implantations, complications, and radiation exposure to the operator.

Keywords:	cardiac conduction system, lead implantation, intraoperative visualization technique.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was supported by the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation: Unified state information accounting system of research, development and technological work for civil purposes 21031100306-6.
For citation:	Medved M.S. The lead implantation into the cardiac conduction system for permanent cardiac pacing: intraoperative visualization techniques. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):14–19. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-14-19 .

✉ Медведь Михаил Сергеевич, e-mail: medved_michail@mail.ru.

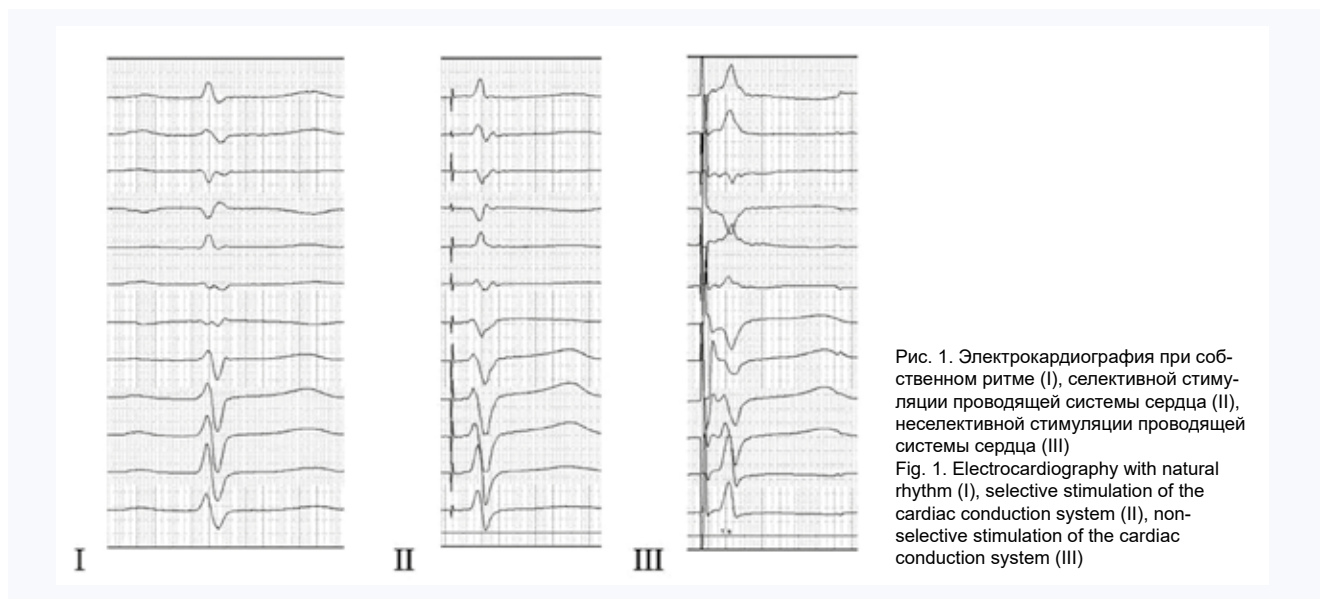
Введение

В последние годы активно развивается методика стимуляции проводящей системы сердца (ПСС) в качестве постоянной электрокардиостимуляции (ЭКС) с активацией желудочков сердца посредством собственной проводящей системы. При данном виде стимуляции необходимо имплантировать электрод в толщу межжелудочковой перегородки (МЖП), где локализована ПСС. Последние исследования доказали, что наиболее перспективная область для имплантации – левая ножка пучка Гиса. [1]

Несмотря на все преимущества методики, на данный момент существует проблема интраоперационной визуализации. Дело в том, что имплантация электрода проходит под электрофизиологическим и флюороскопическим контролем [2]. Исходно систему доставки с электродом позиционируют в проекции МЖП под флюороскопиче-

ским контролем. Позиционирование, как правило, осуществляется в прямой (AP 0) и левой косой (LAO 30) проекциях относительно тени сердца, т. к. на флюороскопическом изображении (суммационное изображение) перегородка не визуализируется.

Далее под электрофизиологическим контролем добиваются получения с имплантируемого электрода специфичной для ПСС эндограммы и приступают к внедрению электрода в МЖП. По мере продвижения электрода увеличивается импеданс. При приближении к эндокарду левого желудочка (ЛЖ) импеданс начинает уменьшаться. В случае получения при тестовой стимуляции узкого комплекса, характерного для стимуляции ПСС, продвижение электрода прекращают, удаляют систему доставки, фиксируют электрод и переходят к следующим этапам операции (рис. 1.) [2, 3].



Необходимо отметить, несмотря на созданные системы доставки, число осложнений, таких как перфорация МЖП, ложносептальные имплантации, гемоперикард, остается весьма высоким. Успех имплантации электрода в ПСС не превышает 92% [2].

Цель: систематизация данных о современных методиках интраоперационной визуализации, используемых при имплантации электрода в ПСС, с оценкой положительных и отрицательных сторон каждой из них.

Интраоперационная визуализация при имплантации электрода в ПСС

Имплантация электрода в ПСС – сложный процесс, требующий определенного опыта от оператора. Разные авторы придерживаются мнения, что период обучения составляет от 40 до 100 имплантаций. Ситуацию усугубляет отсутствие визуализации МЖП. Наличие дополнительных визуализационных методик позволяет определить локализацию и особенности строения МЖП, что особенно важно для начинающего оператора.

Дополнительные визуализирующие методики, которые используют операторы при имплантации электродов в ПСС, можно разделить на ультразвуковые методы, системы навигационного картирования, merge-методики.

Ультразвуковые методы дополнительной интраоперационной визуализации

Как правило, при имплантации электрода в ПСС для уточнения локализации электрода большинство операторов использует трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) или транспищеводную (чреспищеводную) эхокардиографию (ЧПЭхоКГ). ЭхоКГ позволяет визуализировать МЖП практически на всем своем протяжении (рис. 2). Однако ЭхоКГ – это субъективный метод визуализации, требующий наличия как высококвалифицированного специалиста, так и соответствующего ультразвукового оборудования. Также доступы при ЭхоКГ находятся в непосредственной близости от операционной раны, что создает риск нарушения асептики [4].

ЧПЭхоКГ обладает большей разрешающей способностью, позволяет лучше визуализировать структуры МЖП. Однако рутинное использование ЧПЭхоКГ сопряжено с определенными трудностями, такими как дискомфорт для пациента, требующий седации, риск повреждения пищевода [4].

Исследований, посвященных применению ЭхоКГ / ЧПЭхоКГ и изучению их эффективности при имплантации электрода в ПСС, не описано. В большинстве

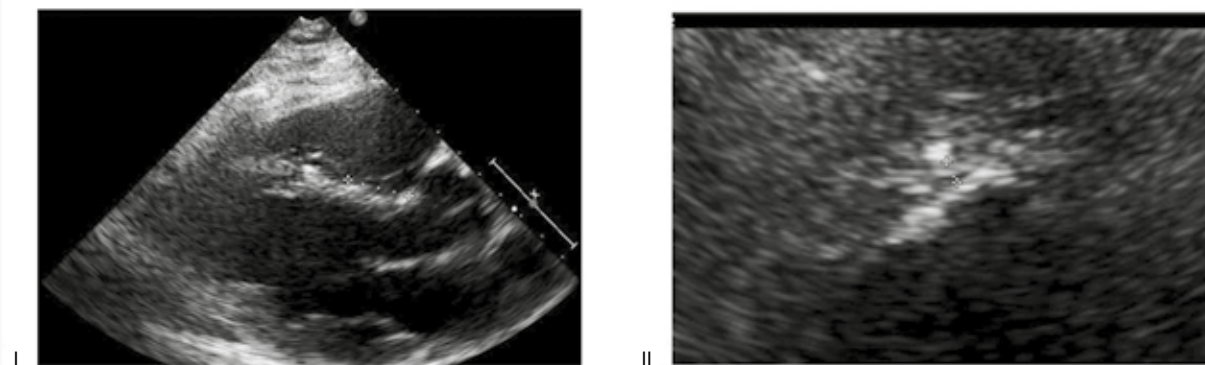


Рис. 2. Эхокардиография. I – маркерами обозначены кольцо трикуспидального клапана и электрод, имплантированный в область локализации проводящей системы сердца, II – маркерами обозначен дистальный конец электрода и эндокард левого желудочка
Fig. 2. Echocardiography. I – markers indicate the ring of the tricuspid valve and the electrode implanted in the area of localization of the conduction system of the heart, II – markers indicate the distal end of the electrode and the endocardium of the left ventricle

своим ультразвуковые методы исследования используют в послеоперационном периоде для оценки позиции электрода. Известны доклады, указывающие на прямое использование данных методик дополнительной интраоперационной визуализации при возникновении затруднений в определении позиции электрода.

Нефлюороскопические системы навигационного картирования

Нефлюороскопические системы навигационного картирования (НСНК) по принципу построения трехмерных карт могут быть магнитными, импедансными и комбинированными. В основе действия магнитных карт лежит анализ положения магнитного датчика (метки) в электроде по отношению к патчам и магнитной рамке, в основе импедансных НСНК – анализ изменения импеданса между электродами в зависимости от изменения их взаимного расположения. Гибридные системы могут использоваться при построении карт как одновременно оба принципа, так и каждый по отдельности.

Преимущество данных методик заключается в полной автономности. С помощью НСНК можно построить анатомическую, активационные карты с возможностью непосредственного картирования ПСС, в том числе выполнить процедуру имплантации без использования ангиографа.

Однако с помощью электрода для постоянной ЭКС построить карту имеют возможность лишь импедансные либо гибридные НСНК, поскольку электрод не имеет магнитного датчика (метки). Кроме того, с помощью электрода для постоянной ЭКС возможно построение лишь карты правого желудочка (ПЖ) и, соответственно, правожелудочковой поверхности МЖП (см. рис. 3). Конфигурация электрода (длина, жесткость) не позволяет выполнить построение карты ЛЖ. Визуализации лишь правожелудочковой поверхности МЖП недостаточно, поскольку у оператора нет ориентира для прекращения внедрения электрода в МЖП.

Для визуализации левожелудочковой поверхности МЖП необходимо использование дополнительного электрода и создание артериального доступа. Создание артериального доступа сопряжено с риском осложнений, таких как гематома, формирование ложных аневризм.

Использование дополнительного электрода сопряжено с дополнительными экономическими затратами. Операторы, использующие НСНК в своей практике, отмечают увеличение продолжительности операции, ее удорожание за счет использования дополнительного картирующего электрода, без увеличения успешности имплантации [5].

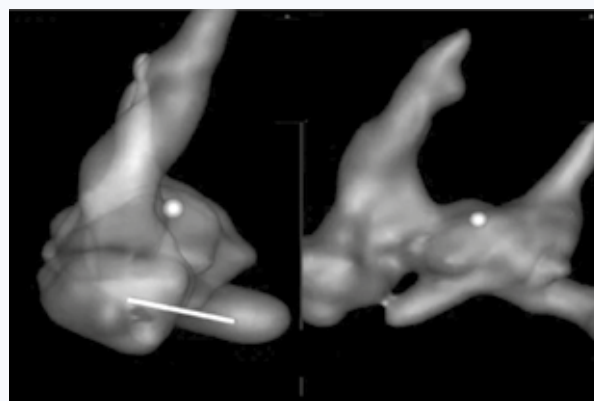


Рис. 3. Навигационное картирование при имплантации электрода в проводящую систему сердца с использованием нефлюороскопической системы навигационного картирования. Сферой обозначена область локализации проводящей системы сердца – целевая область для имплантации [6]
Fig. 3. Navigation mapping during lead implantation into the cardiac conduction system using mapping systems. The sphere indicates the area of the cardiac conduction system localization – the target area for implantation [6]

Мерге-технологии визуализации

Мерге-системы визуализации основаны на интеграции сторонних объемных изображений в визуализирующую систему, используемую во время оперативного вмешательства. На данный момент возможность интеграции сторонних объемных изображений имеет НСНК и ангиографический комплекс. Обязательным этапом мерге-методик является процедура совмещения стороннего объемного изображения с объемным изображением пациента, находящегося на операционном столе. По своей сути процедура совмещения объемов – это не что

иное, как ориентирование стороннего объемного изображения относительно тела пациента.

Главным условием применения merge-технологий при имплантации электрода в ПСС является контрастирование полостей (камер) сердца, поскольку имплантация осуществляется в МЖП. Без контрастирования МЖП не будет визуализирована.

Merge-технологии: возможности нефлюороскопических систем навигационного картирования

Интеграция сторонних объемных изображений возможна в НСНК посредством специализированного программного модуля. Стороннее объемное изображение, как правило, в формате dicom, загружают в систему НСНК. Далее необходимо произвести процедуру совмещения объемов. Для ее выполнения необходимо построение трехмерной карты референтного объема. Это может быть камера сердца, крупный сосуд и т. д. Далее необходимо совместить трехмерную карту построенного анатомического образования с объемным изображением этого анатомического образования на сторонних импортируемых данных. Процедура совмещения объемов может быть выполнена как в автоматическом, так и в ручном режимах, с возможностью коррекции в течение оперативного вмешательства.

После выполнения процедуры совмещения при необходимости возможно выполнить коррекцию объемного изображения: убрать затрудняющие визуализацию анатомические образования (ребра, позвоночный столб, легкие), выполнить сегментацию сердца, определить и выделить целевую для имплантации область.

Применение merge-методик на основе НСНК, в отличие от изолированного применения НСНК, позволяет выполнить быстрое построение объемного изображения, в том числе левых камер с возможностью визуализации левожелудочкового края МЖП без использования дополнительных электродов и артериального доступа, картирование ПСС, тем самым имплантировать электрод прецизионно, с высокой вероятностью успеха осуществления стимуляции ПСС. Кроме того и электрод и построенная карта являются трехмерными моделями, которые можно вращать для удобства визуализации. Также модель синхронизирована с дыхательными движениями, что уменьшает погрешность данной визуализационной методики.

Исследования, посвященные оценке эффективности merge-методик на основе НСНК при имплантации электродов в ПСС, не проводились.

Merge-технологии: возможности ангиографических комплексов

Интеграция сторонних объемных изображений в ангиографический комплекс возможна при наличии 3D-модуля ангиографического комплекса. У большинства производителей ангиографических комплексов данный модуль входит в состав базового комплекта поставки аппарата. Стороннее объемное изображение, как правило, в формате dicom, загружают в систему ангиографического комплекса. Далее необходимо провести процедуру совмещения объемов. Процедура заключается в совмещении стороннего объемного изображения и объемного изображения, полученного с ангиографа, посредством реконструкции так называемого псевдо-КТ изображения из данных ротационной ангиографии. Процесс совмещения может быть выполнен как в автоматическом, так и

в ручном режимах, с возможностью коррекции в любой момент вмешательства. Совмещение осуществляют по реперным точкам. Функцию реперных точек могут выполнять как отдельные анатомические образования (ребра, позвоночный столб и т. д.), так и вновь созданные точки на поверхности тела пациента (пластырь с контрастным включением).

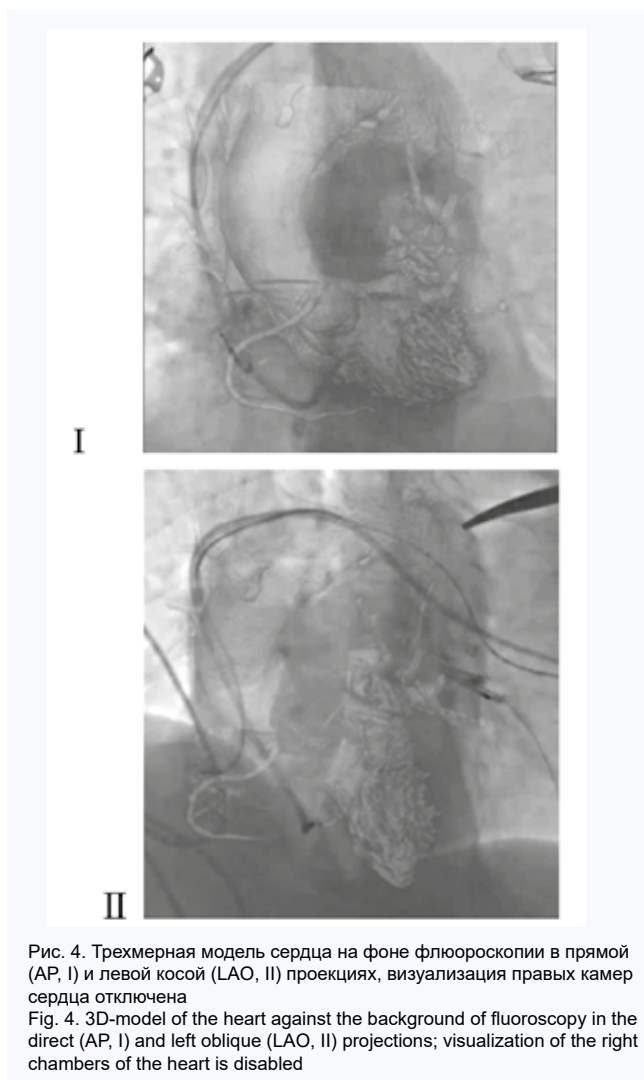
Погрешность методики во многом определяется процедурой совмещения объемов. В авторском «Способе интраоперационной визуализации и контроля позиции электрода при имплантации электродов в ПСС» № RU 2792025 предложена методика «центрации пациента», позволяющая стандартизировать положение пациента во время выполнения компьютерной томографии (КТ) и во время имплантации электрода, что положительным образом влияет на уменьшение погрешности merge-методики. Согласно методике, при выполнении КТ и при процедуре имплантации положение тела пациента относительно манипуляционного и, соответственно, операционного столов «центрируют» на 3 уровнях: уровне головы, уровне плечевого пояса и уровне таза. Также осуществляют подбор высоты подголовных валиков.

Существуют гибридные ангиографические комплексы, имеющие в своем составе компьютерный томограф. При выполнении КТ непосредственно перед процедурой имплантации без изменения положения тела пациента процедура совмещения объема не требуется.

Итоговая визуализация несколько отличается от таковой при работе с НСНК. В НСНК есть возможность вращать трехмерную карту вместе с электродом, который является частью 3D-модели. В отличие от НСНК ангиографический комплекс визуализирует проекцию реконструированной модели сердца на фоне флюороскопического изображения в соответствии с углами наклона ангиографа в каждый момент времени. В данной системе визуализируется тень электрода на фоне проекции 3D-модели сердца (рис. 4). Модель и тень электрода не являются единым целым (см. рис. 4). Отсюда возникает ряд особенностей.

При позиционировании системы доставки с электродом относительно МПЖ ПЖ существенно затрудняет визуализацию проекции левожелудочковой поверхности МЖП. В зависимости от версии программного обеспечения ангиографического комплекса в распоряжении оператора может быть специализированный модуль сегментации. При наличии специализированного модуля возможна сегментация сердца на отдельные камеры, визуализация которых вариабельна в зависимости от потребностей оператора. В случае затруднения визуализации возможно «убрать» визуализацию какой-либо камеры.

В случае отсутствия специализированного модуля сегментации возможно использовать «Способ интраоперационной визуализации и контроля позиции электрода при имплантации электродов в ПСС» № RU 2792025. Данный способ позволяет построить частично сегментированную модель сердца на ангиографических комплексах, не имеющих специализированных модулей сегментации, благодаря выполнению предоперационного КТ со специфическим контрастированием полостей сердца. Необходимый уровень контрастирования представлен в описании. Кроме того, в данной методике подробно описаны пути уменьшения погрешности при процедуре совмещения, а также способ финального контроля позиции электрода (рис. 5) [7–9].



Применение вышеописанного способа позволяет снизить количество нецелевых имплантаций, уменьшить лучевую нагрузку на оператора, не увеличивая продолжительности операции [7].

Выводы

Имплантация электрода в ПСС – сложный и трудоемкий процесс, требующий от оператора определенных навыков и опыта. Наличие дополнительных интраоперационных визуализирующих методик в сложных ситуациях и на этапе обучения является серьезным подспорьем. Каждая из методик имеет свои возможности и ограничения. Несмотря на плюсы какой-либо методики визуализации, ее выбор обусловлен оснащенностью каждой конкретной клиники.

Литература / References

- Deshmukh P., Casavant D.A., Romanyshyn M., Anderson K. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation*. 2000;101(8):869–877. DOI: 10.1161/01.cir.101.8.869.
- Zanon F., Ellenbogen K.A., Dandamudi G., Sharma P.S., Huang W., Lustgarten D.L. et al. Permanent His-bundle pacing: a systematic literature review and meta-analysis. *Europace*. 2018;20(11):1819–1826. DOI: 10.1093/europace/euy058.
- Горев М.В., Нардая Ш.Г., Петелько С.В., Рачкова Ю.И., Макарычева О.В., Гайдукова Н.А. и др. Имплантация электрода для постоянной стимуляции проводящей системы сердца: залог успеха – в доставляющем интродьюсере. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1):19–24. Gorev M.V., Nardaia Sh.G., Petelko S.V., Rachkova Yu.I., Makarycheva O.V., Gaidukova N.A. et al. Cardiac conduction system pacing lead implantation: delivery tool is the clue to success. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1):19–24. (In Russ.). DOI: 10/35336/VA-2023-1-03.
- Богачевский А.Н., Богачевская С.А., Бондарь В.Ю. Имплантация постоянных кардиостимуляторов под ультразвуковым контролем. *Вестник аритмологии*. 2014;(78):42–46. Bogachevsky A.N., Bogachevskaya S.A., Bondar V.Yu. Ultrasound-guided permanent pacemaker implantation. *Journal of Arrhythmology*. 2014;(78):42–46. (In Russ.). URL: <https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/110/640> (13.11.2023).
- Горев М.В., Нардая Ш.Г., Петелько С.В., Рачкова Ю.И., Макарычева О.В., Гайдукова Н.А. и др. Описание техники процедуры и редкого интраоперационного осложнения при постоянной стимуляции пучка Гиса. *Вестник аритмологии*. 2020;27(4):46–51. Gorev M.V., Nardaya S.G., Petelko S.V., Rachkova Yu.I., Makarycheva O.V., Gaidukova N.A. et al. Procedure technique and rare intraprocedural complication during permanent His bundle pacing. *J. Arrhythmology*. 2021;27(4):46–51. (In Russ.). DOI: 10.35336/VA-2020-4-46-51.
- Калемберг А.А. Новое видение привычных вещей. Современное импедансное картирование с использованием системы АСТРОКАРД® (устный доклад). V Инновационный Петербургский медицинский форум, 18–21 мая 2022 г., Санкт-Петербург. Kalemberg A.A. New Vision of Familiar Things. Modern impedance mapping using ASTROCARD® (oral report). V Innovation Petersburg Medical Forum, 18–21 May 2022, Saint Petersburg.
- Медведь М.С., Лебедев Д.С., Труфанов Г.Е., Рудь С.Д., Карпова Д.В., Подшивалова Е.П. Способ интраоперационной визуализации и контроля позиции электрода при имплантации электрода в проводящую систему сердца (патент на изобретение). Патент № 2792025 С1 РФ. МПК А61В 6/00. Дата регистрации: 15.03.2023. Medved M.S., Lebedev D.S., Trufanov G.E., Rud S.D., Karpova D.V., Podshivalova E.P. Sposob-intraoperacionnoj-vizualizacii-i-kontrolya-pozicii-ehlektroda-pri-implantacii-ehlektroda-v-provodyashchuyu-sistemu-serdca-patent-na-izobretenie. Patent 2792025 C1 RUS. MPK A61V 6/00. Date of registration: 15.03.2023. (In Russ.).
- Медведь М.С., Рудь С.Д., Труфанов Г.Е., Карпова Д.В., Подшивалова Е.П., Лебедев Д.С. Возможности merge-методики интраоперационной визуализации при имплантации электрода для постоянной кардиостимуляции в проводящую систему сердца: промежуточные результаты исследования. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;39(3):128–134. Medved M.S., Rud S.D., Trufanov G.E., Karpova D.V., Podshivalova E.P., Lebedev D.S. Possibilities of the merge technique for intraoperative

imaging in a lead implantation into the cardiac conduction system for permanent cardiac pacing: interim results of the study. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;39(3):128–134. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2023-39-3-128-134.

9. Медведь М.С., Рудь С.Д., Труфанов Г.Е., Лебедев Д.С. Методика интраоперационной визуализации при имплантации электрода в проводящую систему сердца: аспекты компьютерной томографии:


ретроспективное исследование. *Лучевая диагностика и терапия*. 2023;14(3):46–52.

Medved M.S., Rud S.D., Trufanov G.E., Lebedev D.S. The intraoperative visualisation technique during lead implantation into the cardiac conductive system: aspects of computed tomography: prospective study. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2023;14(3):46–52. (In Russ.). DOI: 10.22328/2079-5343-2023-14-3-46-52.

Сведения об авторе

Медведь Михаил Сергеевич, младший научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория нейромодуляции, научно-исследовательский отдел аритмологии, Институт сердца и сосудов, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2825-899X.

E-mail: medved_michail@mail.ru.

 **Медведь Михаил Сергеевич**, e-mail: medved_michail@mail.ru.

Information about the author

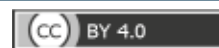
Mikhail S. Medved, Junior Research Scientist, Neuromodulation Research Laboratory, Arrhythmology Research Department, Institute of Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-2825-899X.

E-mail: medved_michail@mail.ru.

 **Mikhail S. Medved**, e-mail: medved_michail@mail.ru.

Received October 10, 2023

Поступила 10.10.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-20-28>
УДК 616.12-008.313.2-085.222:616.61-036.12

Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий: подходы к выбору антиаритмической терапии

Б.А Татарский, Н.В. Казеннова

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Аннотация

В клинической практике нарушение функции почек достаточно часто сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности с фибрилляцией предсердий (ФП). Как известно, почки осуществляют множество функций, включая выделительную, метаболическую и эндокринную. Кардио-ренальная ось регулируется таким образом, что нарушенный баланс приводит как к сердечному, так и к почечному ремоделированию. Следовательно, патофизиологические взаимосвязи между почками и сердцем имеют важное клиническое значение. Рассматривая необходимость создания основы для персонализированной помощи, ориентированной на пациента, в настоящее время представлены документы о позиции ряда ассоциаций и обществ, посвященных лечению больных с ФП и хронической болезнью почек (ХБП). Лечение ФП включает в себя профилактическую антикоагуляцию и фармакологическую терапию, направленную на удержание синусового ритма (СР) или коррекцию частоты желудочковых ответов. Вместе с тем при выборе оптимальной дозы пероральных прямых антикоагулянтных препаратов существует ряд разночтений в опубликованных регламентирующих документах различных кардиологических и нефрологических сообществ. Следует отметить, что в течение последних лет не было достигнуто значительного улучшения клинической фармакологии аритмий. Существующие фармакологические подходы коррекции аритмии у больных с ФП и ХБП лимитированы их ограниченной эффективностью и возможностью развития опасных эффектов, включающих проаритмический эффект в отношении желудочковых аритмий и органо-токсичные осложнения. Использование катетерной и хирургической аблации тормозится сложностью, стоимостью и высокой частотой рецидивов у больных с ХБП. Представляется, что антиаритмическим препаратам (ААП) уделяется недостаточно внимания по сравнению с антикоагулянтной терапией, особенно у больных с ФП и ХБП. В представленной обзорной статье рассматриваются подходы к выбору антиаритмической терапии у данной категории пациентов.

Ключевые слова:	фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, антиаритмические препараты, проаритмия, гемодиализ.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	авторы заявляют об отсутствии источника финансирования данной статьи.
Для цитирования:	Татарский Б.А., Казеннова Н.В. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий: подходы к выбору антиаритмической терапии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):20–28. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-20-28 .

Chronic kidney disease and atrial fibrillation: approaches to the choice of antiarrhythmic therapy

Boris A. Tatarsky, Natalia V. Kazennova

Almazov National Research Medical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation,
2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation

Abstract

In clinical practice, impaired renal function is often combined with cardiovascular diseases, in particular with atrial fibrillation. As you know, the kidneys perform many functions, including excretory, metabolic and endocrine. The cardiorenal axis is regulated in such a way that an imbalance results in both cardiac and renal remodeling. Therefore, the pathophysiological relationships between the kidneys and the heart are of great clinical importance. Considering the need to create the basis for personalized patient-oriented care, documents on the position of a number of associations and societies dedicated to the treatment of patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease are currently presented. Treatment of atrial fibrillation includes prophylactic anticoagulation and pharmacological therapy aimed at maintaining sinus rhythm or correcting the frequency of ventricular responses. At the same time, when choosing the optimal dose of oral direct anticoagulant drugs, there are a number of discrepancies in published regulatory documents of various cardiological and nephrological communities. It should be noted that in recent years there has been no significant improvement in the clinical pharmacology of arrhythmias. Existing pharmacological approaches for the correction of arrhythmias in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease are limited by their limited effectiveness and the possibility of developing dangerous effects, including the proarrhythmic effect against ventricular arrhythmias and organ-toxic complications. The use of catheter and surgical ablation is inhibited by the complexity, cost and high relapse rate in patients with chronic kidney disease. It seems that antiarrhythmic drugs are not given enough attention compared to anticoagulant therapy, especially in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. This review article discusses approaches to the choice of antiarrhythmic therapy in this category of patients.

Keywords:	atrial fibrillation, chronic kidney disease, antiarrhythmic drugs, proarrhythmia, hemodialysis.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the authors declare no source of funding for this article.
For citation:	Tatarsky B.A., Kazennova N.V. Chronic kidney disease and atrial fibrillation: approaches to the choice of antiarrhythmic therapy. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):20–28. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-20-28 .

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является часто встречающимся коморбидным состоянием у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Согласно современным представлениям, ХБП определяется как наличие патологических изменений почек, которые могут затрагивать их структуру и / или функцию в течение периода длительностью более 3 мес. с влиянием на здоровье пациента. В США встречаемость ХБП превышает 10% во взрослой популяции и достигает 47% у лиц старше 70 лет с тенденцией к ее повышению [1, 2]. Среди наиболее распространенных причин снижения продолжительности жизни ХБП поднялась с 36-го места в 1990 г. на 9-е место в 2016 г., а согласно рейтингу Глобального Бремения Болезней, ХБП – одна из десяти основных причин потери трудоспособности [3].

ФП и ХБП имеют общие факторы риска (возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, клапанные пороки, острый коронарный синдром, сердечная недостаточность и др.). Эти заболевания регистрируются во всем мире с нарастающей частотой [4]. По данным регистра ORBIT-AF, у 30% пациентов с ФП отмечается

ХБП 3–5-й стадий [5], а по данным отечественного регистра РЕКВАЗА [6], примерно половина пациентов с ФП имеют сопутствующую ХБП. Как ФП, так и ХБП сопровождаются повышенным риском инсульта, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [7]. Кроме того, при данном клиническом сценарии отмечался тромбо-геморрагический парадокс, который характеризовался повышенным риском развития инсульта или системной тромбоэмболии (на 49%) и кровотечений (на 123%) [8].

Представляется, что уровень нарушения фильтрационной функции почек является независимым, значимым предиктором развития ФП. Вероятность возникновения ФП возрастала на 32% при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 30–59 мл/мин/1,73 м² и на 57% при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Существует комплексное реципрокное соотношение между ФП и ХБП: ХБП не только предрасполагает к развитию ФП, но и наличие ФП сопряжено с ухудшением внутривисочечной гемодинамики, риском дальнейшего снижения СКФ и нарастания альбуминурии [8]. Так, у лиц с сочетанием ФП и ХБП регистрируется повышенный риск инсульта и смертности из-за их чрезмерного риска как для тромбоэмболических, так и для тяже-

лых кровотечений по сравнению с пациентами только с наличием ФП или ХБП [9, 10]. Кроме того, лечение ФП у пациентов с ХБП представляет собой огромную клиническую задачу. В то время как варианты лечения, включая лекарственные средства, устройства и процедурные методы доступны, их использование в условиях ХБП является неоднозначным.

Существующие фармакологические подходы у больных с ФП и ХБП лимитированы их ограниченной эффективностью и возможностью развития опасных эффектов, включающих проаритмический эффект в отношении желудочковых аритмий и органо-токсичные осложнения. Использование катетерной и хирургической аблации тормозится сложностью, стоимостью и высокой частотой рецидивов у больных с ХБП [2]. Несмотря на значимые достижения в понимании электрофизиологических механизмов инициации и поддержания ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается симптоматическим. Оно включает в себя профилактическую антикоагуляцию и фармакологическую терапию, направленную на

удержание синусового ритма (СР) или коррекцию частоты желудочковых сокращений (ЧСЖ).

Поскольку выбор терапии, в частности, антиаритмических препаратов (ААП) у пациентов с ФП и ХБП зависит от степени выраженности нарушений функции почек, для повышения эффективности и безопасности лечения у данной категории больных требуется более дифференцированный подход к градации ее тяжести. Критерии диагностики ХБП довольно строго определены в большинстве клинических исследований, включавших пациентов с ФП.

Предложенная классификация стадий ХБП (табл. 1) основана на подходе, содержащем причину и тяжесть, выраженную в расчетной СКФ и уровне альбуминурии. Пороговый уровень СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (категория СКФ G3a–G5) в течение более 3 мес. служит признаком ХБП. Альбуминурия включена в качестве дополнительного маркера тяжести повреждения, поскольку связана не только с прогрессированием ХБП, но также с худшим прогнозом, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы [11].

Таблица 1. Критерии для диагностики хронической болезни почек: оценка почечной функции и категории почечной дисфункции [11]

Table 1. Criteria for the diagnosis of CKD: assessment of renal function and category of renal dysfunction [11]

Снижение СКФ GFR decrease	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² СКД <60 ml/min/1.73 m ²		
Маркеры повреждения почек (≥1) Markers of kidney damage (≥1)	– альбуминурия (AER ≥ 30 мг/24 ч, ACR ≥30 мг/г или ≥3 мг/ммоль) albuminuria (AER ≥ 30 mg/24 h, ACR≥30 mg/g or ≥3 mg/mmol) – изменения мочевого осадка / changes in urinary sediment – канальцевая дисфункция / tubular dysfunction – гистологические изменения / histological changes – структурные изменения при визуализирующих методах исследования / structural changes in imaging – трансплантация почки в анамнезе / history of kidney transplantation		
Категория СКФ GFR category	Стадия ХБП CKD stage	СКФ CKD	Описание Description
G1	1	≥90	Нормальная или высокая Normal or high
G2	2	60–89	Умеренно сниженная Mildly decreased
G3a	3	45–59	Мягко сниженная до умеренного Mildly to moderately decreased
G3b		30–44	От умеренного до серьезного снижение Moderately to severely decreased
G4	4	15–29	Резко сниженная Severely decreased
G5	5	<15	Почечная недостаточность (требуется почечная заместительная терапия – диализ или трансплантация почек) Renal failure (renal replacement therapy is required - dialysis or kidney transplantation)

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ACR – соотношение альбумин/креатинин в моче, AER – скорость экскреции альбумина.

Note: GFR – glomerular filtration rate, CKD – chronic kidney disease, ACR – albumin/creatinine ratio in urine, AER – albumin excretion rate.

Снижение фильтрационной функции почек может иметь важное значение в отношении фармакокинетики (ФК) используемых медикаментозных препаратов. Основные изменения ФК препарата у пациентов с ХБП включают биодоступность, объем распределения, связывания с белками, метаболизм препарата и его выведение. Эти изменения могут привести к снижению способности выведения препаратов и / или их метаболитов, повышению чувствительности к медикаментам, снижению устойчивости к побочным эффектам, особенно в пожилом возрасте, и даже к потере эффективности. Для ААП, элиминируемых почками, наиболее опасны последствия накопления препарата, включая токсический и проаритмогенный эф-

фекты с потенциальными жизнеугрожающими осложнениями [12, 13].

При прогнозировании влияния почечной дисфункции на метаболизм конкретного ААП у пациентов с ФП и ХБП возникают значительные трудности из-за отсутствия количественного алгоритма для прогнозирования «класс-специфичных» изменений препаратов различных классов [14, 15]. У пациентов с ХБП до принятия клинического решения о применении ААП следует собрать детальный анамнез с соответствующей демографической и клинической информацией, в том числе в отношении сопутствующей патологии и терапии; при этом должна быть оценена функция почек. Расчет-

ная СКФ является стандартным показателем функции почек [14].

Несмотря на наличие нескольких методических рекомендаций [12, 13, 15], предлагающих оценивать уровень СКФ при решении вопроса о дозе используемого препарата, все еще остаются противоречия в отношении наилучшего способа принятия решений о применении стандартно используемых доз препаратов у пациентов с ХБП и ФП. Оценка СКФ может быть проведена при помощи нескольких формул (Кокрофт – Голта, СКД-EPI, MDRD), в которых сочетаются количественные показатели в отношении эндогенных веществ (уровень креатинина сыворотки) с факторами, специфичными для пациентов (возраст, масса тела, раса и пол), но каждая из этих расчетных формул имеет свои преимущества и недостатки. Вместе с тем, учитывая отсутствие единого мнения относительно наилучшей формулы, могут быть значительные различия между полученными значениями СКФ.

Медицинские регуляторные документы при выборе дозировки препарата все еще рекомендуют применять формулу для расчета клиренса креатинина (Кокрофт – Голта). Если же использовались расчетные формулы для определения СКФ (мл/мин/1,73 м²), то полученные результаты должны были быть пересчитаны в абсолютные значения СКФ в мл/мин. Объяснялось это тем, что коррекция дозы у пациентов со сниженной функцией почек должна быть основана на абсолютном значении СКФ, а не на стандартизованном значении к площади поверхности тела. Вместе с тем определение клиренса креатинина с использованием формулы Кокрофт – Голта применялось для выбора дозы прямых пероральных антикоагулянтов в рандомизированных клинических исследованиях. При выборе дозировки ААП приоритет указанных расчетных формул отсутствует, поскольку исследований такой направленности не проводилось [16]. Такая неопределенность вызывает беспокойство в отношении возможности неправильной дозировки препарата, поскольку многие часто используемые ААП у пациентов с ФП, ХБП или сердечной недостаточностью требуют коррекции дозы в зависимости от фильтрационной функции почек [17].

Пациенты с ФП и ХБП при возможности должны получать такое же лечение, что и пациенты с нормальной функцией почек. При этом необходимо принимать во внимание возможные серьезные побочные эффекты ААП, поскольку у большинства ААП имеется «узкое» терапевтическое окно [18]. Следовательно, дозировки могут нуждаться в коррекции с учетом потенциального удлинения периода полувыведения и снижения клиренса препарата. В ряде случаев некоторые препараты могут быть вообще непригодны для пациентов с ХБП. Дозы препаратов при лечении ФП и ХБП должны соответствовать инструкциям, одобренным регуляторными органами. К сожалению, все еще имеются противоречия в отношении факторов, которые необходимо учитывать при дозировании препаратов у пациентов с ХБП [14–16].

На рисунке 1 представлен алгоритм, демонстрирующий наиболее релевантные критерии, которые должны быть включены в междисциплинарный процесс принятия решений. Показания к стратегии контроля ритма или частоты у больных с ХБП отражают те же подходы, что и в популяции пациентов с ФП без заболевания почек [18].

При принятии решения о выборе стратегии контроля ритма или контроля частоты при ФП и ХБП следует учитывать множество аспектов: продолжительность ФП,

тяжесть клинических симптомов, размер (индекс объема) левого предсердия (ЛП), гипертрофию и фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), возраст, коморбидность, почечный клиренс [19]. Прежние рандомизированные исследования продемонстрировали, что в общей популяции стратегии контроля ритма и контроля частоты эквивалентны в степени влияния на риски развития сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и выживаемость [20, 21]. Вместе с тем у пациентов с ФП и ХБП отсутствуют четкие доказательства относительно наилучшего подхода к выбору стратегии контроля ритма или контроля частоты. Независимо от выбора стратегии антикоагулянтная терапия должна быть продолжена в соответствии с рисками тромбозмболических осложнений при отсутствии противопоказаний. Тактика назначения, режим дозирования антитромботической терапии и особенности лекарственных взаимодействий пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП широко представлены в отечественных и зарубежных руководствах [13, 19, 22].

Самым значимым, доказанно обоснованным показанием к стратегии контроля ритма при ФП является снижение выраженности клинических симптомов, хотя у части пациентов могут регистрироваться бессимптомные / малосимптомные формы ФП. Дополнительными факторами в пользу попыток контроля ритма являются: сложность в достижении адекватного контроля ЧСЖ, более молодой возраст пациентов, тахи-индуцированная кардиомиопатия, впервые зарегистрированный эпизод ФП либо ФП, спровоцированная острым заболеванием или хирургическим вмешательством, а также предпочтениями пациента. У пациентов на гемодиализе либо с нестабильной гемодинамикой во время диализа в связи с ФП может быть предпочтителен контроль ритма. Вместе с тем влияние такого лечебного подхода (ФП в принципе или ФП с нестабильной гемодинамикой) на исходы неизвестно [12].

Стратегия контроля ритма складывается из метода восстановления и последующего поддержания SR. Электрическая кардиоверсия (ЭКВ) – наиболее часто используемый метод восстановления SR у пациентов с персистирующей ФП и ХБП. Показано, что степень успешности ЭКВ одинакова вне зависимости от функции почек [23]. Однако риск рецидива ФП возрастает по мере снижения фильтрационной функции почек, хотя пациенты с легкой и умеренной степенями ХБП склонны к улучшению почечной функции при восстановлении SR [24]. Для поддержания SR в долгосрочной перспективе проведение только ЭКВ, как правило, недостаточно, и для контроля ритма необходимо назначение ААП или применение аблации. Поскольку ААП оказывают разнообразное действие на ионные каналы и / или рецепторы, то могут в некоторых обстоятельствах индуцировать иные нарушения ритма сердца, относящиеся к проаритмиям. Эти проаритмии могут быть более злокачественными, чем исходная аритмия (например, полиморфная желудочковая тахикардия по типу *torsades de pointes*, которая может трансформироваться в фибрилляцию желудочков). Как уже отмечалось, использование ААП ограничено у пациентов с ХБП из-за проблем с почечным клиренсом и проаритмогенными рисками. Риск проаритмического эффекта ААП в особенности повышен у пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ или в случае нарушений электролитного баланса. Оба эти состояния могут иметь место у пациентов с ХБП, а ХБП сама по себе может поражать

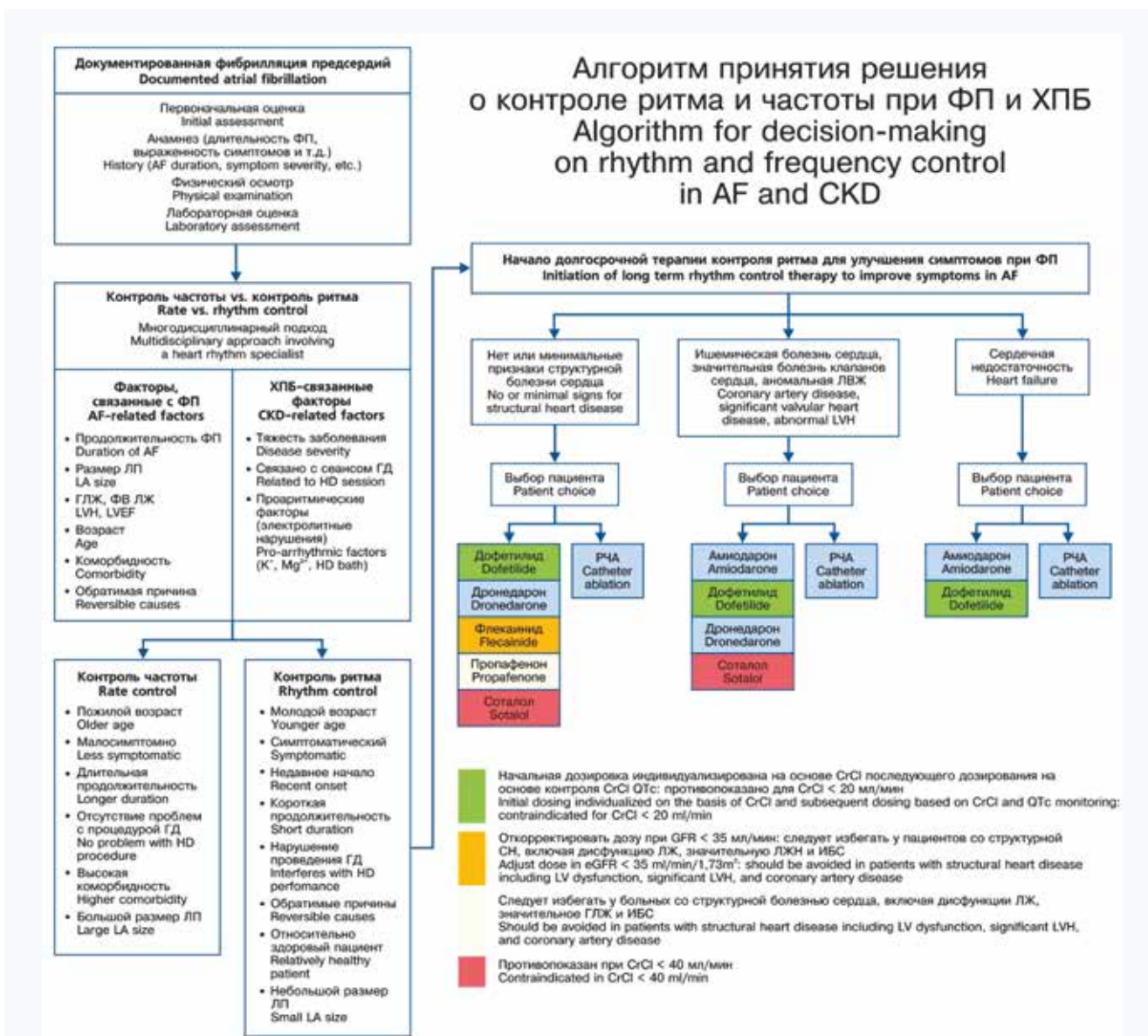


Рис. 1. Алгоритм принятия решения о контроле ритма или частоты при фибрилляции предсердий и хронической болезни почек [18]
Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ФВ – фракция выброса, СКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ГД – гемодиализ, ЛП – левое предсердие, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка. Дронедарон, флекаинид и дофетилид не зарегистрированы в Российской Федерации.
Fig. 1. Algorithm for deciding on rhythm or rate control in AF and glomerular filtration rate [18]
Note: AF – atrial fibrillation, LA – left atrium, LVH – left ventricular hypertrophy, LVEF – left ventricular ejection fraction, CKD – chronic kidney disease, HD – hemodialysis. Dronedaron, flecainide and dofetilid are not registered in the Russian Federation.

различные системы органов, приводя к глубоким нарушениям ФК и фармакодинамики ААП, что способствует накоплению препарата и повышению его содержания в плазме [18].

В таблице 2 представлена характеристика ААП для поддержания СР при ФП и ХБП.

Катетерная абляция более эффективна, чем только терапия ААП с целью поддержания СР. Безопасность и эффективность катетерной абляции при ФП у пациентов с ХБП была оценена в ряде исследований, где были показаны противоречивые результаты. Так, в одном из исследований [25] при наличии и отсутствии ХБП отмечалась одинаковая частота осложнений после вмешательства и последующих госпитализаций по поводу ФП,

ЭКВ, повторных абляций, хотя у пациентов с ХБП более часто развивалась сердечная недостаточность. В проведенном метаанализе 4 исследований использования радиочастотной изоляции легочных вен у пациентов с ХБП было продемонстрировано двукратное увеличение риска рецидивов ФП [26]. При использовании криоабляции более высокие риски рецидивов были отмечены среди пациентов с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² (ХБП G3), чем среди пациентов с ХБП G1 и G2 [27].

О случаях контраст-индуцированной нефропатии не сообщалось. По мнению ряда исследователей, поддержание СР методом абляции ассоциировано с улучшением расчетной СКФ, тогда как безуспешная абляция ассоциировалась с ее снижением [28].

Таблица 2. Характеристика антиаритмических препаратов для поддержания синусового ритма при фибрилляции предсердий и хронической болезни почек [14]**Table 2.** Characteristics of antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm in AF and CKD [14]

Препараты Drugs	Связывание с белками Protein binding	Устранение Elimination	Диализуемость Dialysa-bility	Дозирование в ХБП Dosing for CKD	Особые соображения при ХБП Special considerations for CKD
Флекаинид Flecainide	40%	35% выводится из организма без изменений в моче 35% is excreted from the body without changes in urine	Нет No	Снижение дозы, если CrCl < 35 мл/мин Reduce dose if CrCl < 35 ml/min	Не использовать при наличии значительного структурного заболевания сердца Do not use if significant structural heart disease is present
Пропафенон Propafenone	95%	38–50% выводится с мочой в виде активных метаболитов (1% без изменений) 38–50% is excreted in urine as active metabolites (1% unchanged)	Нет No	Рекомендуется тщательный мониторинг (поступление в больницу при прогрессирующей ХБП) Close monitoring is recommended (admission to hospital for advanced CKD)	Не использовать при наличии значительного структурного заболевания сердца Do not use if significant structural heart disease is present
Амиодарон Amiodarone	99%	Нет почечной элиминации No renal elimination	Нет No	Нет требований к дозировке; взаимодействие со многими препаратами There are no dosage requirements; interaction with many drugs	–
Дронедарон Dronedarone	98%	6% выводится с мочой 6% is excreted in urine	Вряд ли будет диализо-ван Unlikely to be dialyzed	При почечной недостаточности адаптация дозы не требуется No dosage adjustment required in renal failure	Не использовать, если ФВЛЖ <35% или недавно возникшая ЗСН Do not use if LVEF <35% or recent onset CHF
Дофетилид Dofetilide	60–70%	80% выводится почками, как неизмененные (80%) или неактивные/минимально активные метаболиты 80% is excreted by the kidneys as unchanged (80%) or inactive/minimally active metabolites	Неизвестно Unknown	Начальная доза индивидуализирована на основе CrCl и последующее дозирование на основе мониторинга CrCl и QTc Initial dose individualized based on CrCl and subsequent dosing based on monitoring of CrCl and QTc	Противопоказан для CrCl <20 мл/мин Contraindicated at CrCl <20 ml/min
Соталол Sotalol	Не связывается с белками Does not bind to proteins	70% из организма без изменений в моче 70% excreted unchanged in urine	Да, назначьте поддерж. дозу после диализа или добавьте 80 мг после ГД Yes, assign support. dose after dialysis or add 80 mg	Относительное противопоказание с учетом риска проаритмических эффектов; в редких и отдельных случаях - доза должна быть уменьшена вдвое или уменьшена до четверти при ХБП Relative contraindication taking into account the risk of proarrhythmic effects; in rare and isolated cases - the dose should be halved or reduced to a quarter for CKD	Относительное противопоказание ввиду риска проаритмических эффектов Relative contraindication due to risk of proarrhythmic effects

Примечание: ЗСН – застойная сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, CrCl – клиренс креатинина, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ГД – гемодиализ. Дронедарон, флекаинид и дофетилид не зарегистрированы в Российской Федерации.

Note: CHF – congestive heart failure, AF – atrial fibrillation, CKD – chronic kidney disease, CrCl – creatinine clearance, LVEF – left ventricular ejection fraction, HD – hemodialysis. Dronedarone, flecainide and dofetilide are not registered in the Russian Federation.

В отличие от ситуации с ФП радиочастотная абляция для контроля ритма при трепетании предсердий (ТП) должна рассматриваться как терапия первой линии у пациентов с ХБП, учитывая высокую эффективность и низкий процент осложнений вмешательства. Вместе с тем пациенты с ХБП имеют более высокий риск возникновения ФП после абляции ТП, следовательно, им может потребоваться долгосрочный мониторинг для выявления ФП (особенно при наличии бессимптомного варианта аритмии) либо при рассмотрении вопроса отмены пероральной антикоагуляции.

При принятии решения о применении ААП у пациентов на гемодиализе ключевой момент связан с выводимостью препарата, зависящей от размера молекул, связи с белками, объема распределения, растворимости в воде и клиренса. Некоторые технические аспекты процедуры диализа могут оказывать влияние на степень выведения препарата. Обычный подход требует знания «коэффициента просеивания», представляющего собой отношение

концентрации препарата в ультрафильтрате и водной концентрации препарата в плазме перед фильтром. Чем ближе коэффициент к единице, тем более полное очищение от препарата происходит при диализе. У пациентов, получающих лечение гемодиализом, следует избегать применения прокаинамида и соталола. В противоположность этому, диализ оказывает малое влияние на клиренс амиодарона, при этом отсутствует необходимость коррекции дозы [14, 16].

Пациенты без четких показаний к контролю ритма по умолчанию должны придерживаться стратегии контроля частоты ритма. Было показано, что в общей популяции пациентов с постоянной ФП и сохраненной ФВЛЖ более «мягкий контроль» ЧСЖ (то есть, менее 110 уд/мин) был эквивалентен «строгому» контролю частоты при сравнении комбинированной конечной точки. Эта точка включала ОНМК, сердечную недостаточность, летальность, потребность в имплантации кардиостимулятора или имплантированного кардиовертера-дефибриллятора [29].

Отсутствуют рандомизированные клинические исследования, сравнивающие стратегии контроля ритма и контроля частоты («строгий» и «мягкий») у пациентов с ФП и ХБП. Post-hoc анализ исследования GUSTO III показал, что выбор стратегии контроля ритма или контроля частоты не повлиял на краткосрочную или долгосрочную смертность вне зависимости от статуса болезни почек [30].

Особое внимание у больных с ФП и ХБП следует уделять вариативности выраженности симптоматики и потенциального повышения склонности к развитию тахи-индуцированной кардиомиопатии, также необходимо учитывать ФК и диализуемость препаратов, применяемых для контроля частоты ЧСЖ (табл. 3).

Таблица 3. Характеристики антиаритмических препаратов, применяемых для контроля частоты сокращений желудочков у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек [14]

Table 3. Characteristics of antiarrhythmic drugs used to control the ventricular rate in patients with AF and CKD [14]

Препарат Drugs	Связывание с белками Protein binding	Устранение Elimination	Диализуемость Dialysability	Дозирование в ХБП Dosing in CKD
Атенолол Atenolol	5%	Из организма без изменений в моче Excreted from the body without changes in urine	Да Yes	Может потребоваться уменьшить дозу May need to reduce dose
Пропранолол Propranolol	> 90%	Печеночный метаболизм Hepatic metabolism	Нет No	Креатинин сыворотки может увеличиваться, но не требуется корректировка дозы Serum creatinine may increase but no dose adjustment is required
Бисопролол Bisoprolol	30%	50% из организма без изменений в моче 50% excreted unchanged in urine	Нет No	Доза, возможно, должна быть уменьшена при тяжелой ХБП Dose may need to be reduced in severe CKD
Метопролол Metoprolol	12%	Печеночный метаболизм Hepatic metabolism	Да Yes	Снижение дозы не требуется No dose reduction required
Карведилол Carvedilol	99%	В основном, печеночным и 16% почечным путем Mainly hepatic and 16% renal route	Нет No	Конкретные рекомендации по корректировке дозы при почечной недостаточности отсутствуют No Specific recommendations for dose adjustment in renal failure are not available
Лабеталол Labetalol	50%	Неактивные метаболиты выводятся с мочой (5% без изменений) и желчью Inactive metabolites are excreted in urine (5% unchanged) and no bile	Нет No	Снижение дозы рекомендуется в пожилом возрасте Dose reduction is recommended in old age.
Верапамил Verapamil	90%	70% выводится с мочой и 16% с калом 70% excreted in urine and 16% in feces	Нет No	Снижение дозы на 20–25%, если CrCl <10 мл/мин, не очищается при гемодиализе Reduce dose by 20–25% if CrCl <10 ml/min, not cleared by hemodialysis
Дилтиазем Diltiazem	70–80%	2–4% неизмененного препарата выводится с мочой 2–4% unchanged drug is excreted in urine	Нет No	Использовать с осторожностью Use with caution
Дигоксин Digoxin	20–30%	Основной путь элиминации – почечный (тесно коррелирующий с СКФ) с 25-28% элиминации вне почечными путями The main route of elimination is renal (closely correlated with GFR) with 25–28% elimination by non-renal routes	Нет No	Требуется адаптация дозировки, мониторинг сыворотки уровни дигоксина Dosage adaptation required, monitoring serum digoxin levels

Note: AF – atrial fibrillation, CKD – chronic kidney disease.

При невозможности достижения адекватного медикаментозного контроля частоты можно рассмотреть возможность абляции атриовентрикулярного соединения и имплантацию кардиостимулятора.

Заклучение

Терапия пероральными антикоагулянтами является фундаментом профилактики инсульта у пациентов с ФП, имеющих дополнительные факторы риска. Наличие ХБП также сопровождается повышенным риском ишемических и геморрагических осложнений. Неотъемлемой частью лечения пациентов с ФП и ХБП является антиаритмическая терапия, используемая для контроля ритма или частоты. При принятии решения о выборе предпочтительной тактики ведения пациентов с ХБП и ФП следует учитывать, что у данной категории пациентов имеется много специфических характеристик, касающихся анамнеза, сопутствующих заболеваний, и

по каждому пациенту должно быть принято индивидуальное решение.

Также следует принимать во внимание многие аспекты: продолжительность ФП, тяжесть симптомов, почечный клиренс (риск токсичности, диализуемость) и потенциальные противопоказания к применению ААП из-за структурных заболеваний сердца, которые очень часто встречаются у этих пациентов. Кроме того, проаритмические эффекты (такие как удлинение интервала QT) могут быть выражены из-за дисбаланса электролитов при хроническом заболевании почек.

До начала лечения ААП обязательной является оценка функции почек. У пациентов с установленным диагнозом ХБП необходимо проводить регулярное клиническое

наблюдение с периодической повторной оценкой функции почек и обсуждением коррекции дозы ААП. В целом пациенты с ХБП должны получать такое же лечение, что и

пациенты с нормальной функцией почек, когда это только возможно, но обязательно нужно принимать во внимание возможные серьезные побочные эффекты ААП.

Литература / References

- Dan G.A., Martinez-Rubio A., Agewall S., Boriani G., Borggrefe M., Gaita F. et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018;20(5):731–732an. DOI: 10.1093/eurpace/eux373.
- Potpara T.S., Jokić V., Dagres N., Marin F., Prostran M.S., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Cardiac arrhythmias in patients with chronic kidney disease: implications of renal failure for antiarrhythmic drug therapy. *Curr. Med. Chem.* 2016;23(19):2070–2083. DOI: 10.2174/0929867323666160309114246.
- Andò G., Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2017;231:162–169. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.303.
- Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan C.A., Lasserson D.S. et al. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765.
- Steinberg B.A., Kim S., Piccini J.P., Fonarow G.C., Lopes R.D., Thomas L. et al. Insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation*. 2013;128(7):721–728. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002927.
- Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2014;13(6):44–50. Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Vorobyov A.N., Zagrebelyny A.V. et al. Register of Cardiovascular Diseases (REQUASE): diagnosis, combined cardiovascular pathology, concomitant diseases and treatment in a real outpatient practice). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44–50. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
- Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- Heine G., Brandenburg V. Anticoagulation, atrial fibrillation and chronic kidney disease – whose side are you on? *Kidney International*. 2017;91:771–786. DOI: 10.1016/j.kint.2016.11.028.
- Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K., Loehr L.R., Agarwal S.K., Chen L.Y. et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123(25):2946–2953. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.20982.
- Guo Y., Wang H., Zhao X., Zhang Y., Zhang D., Ma J. et al. Sequential changes in renal function and the risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(5):4678–4684. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.179.
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am. J. Kidney Dis.* 2012;60(5):850–886. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2018;39(16):1330–1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
- Turakhia M.P., Blankestijn P.J., Carrero J.J., Clase C.M., Deo R., Herzog C.A. et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Eur. Heart J.* 2018;39(24):2314–2325. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy060.
- Boriani G., Savelieva I., Dan G.A., Deharo J.C., Ferro C., Israel C.W. et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17(8):1169–1196. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Kumar S., Lim E., Covic A., Verhamme P., Gale C.P., Camm A.J. et al. Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation. *JACC*. 2019;74(17):2204–2215. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1031.
- Szumner K., Evans M., Carrero J.J., Alehagen U., Dahlström U., Benson L. et al. Comparison of the chronic kidney disease epidemiology collaboration, the modification of diet in renal disease study and the Cockcroft–Gault equation in patients with heart failure. *Open Heart*. 2017;4:e000568. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000568.
- Turakhia M.P., Blankestijn P.J., Carrero J.J., Clase C.M., Deo R., Herzog C.A. et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Eur. Heart J.* 2018;39(24):2314–2325. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy060.
- January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr. et al. Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2019;140(2):e125–e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665.
- Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P., Domanski M.J., Rosenberg Y., Schron E.B. et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(23):1825–1833. DOI: 10.1056/NEJMoa021328.
- Wyse D.G. Rate control vs rhythm control strategies in atrial fibrillation. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2005;48(2):125–138. DOI: 10.1016/j.pcad.2005.06.008.
- Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г.; Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Клинические рекомендации. М.: 2017. Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Gorev M.V., Nardaia S.G.; All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Cardiac Stimulation, Russian Cardiology Society, Association of Cardiovascular Surgeons. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Clinical recommendations. Moscow; 2017. (In Russ.).
- Reinecke H., Nabauer M., Gerth A., Limbourg T., Treszl A., Engelbertz C. et al. Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;87(1):200–209. DOI: 10.1038/ki.2014.195.
- Schmidt M., Daccarett M., Rittger H., Marschang H., Holzmann S., Jung Ph. et al. Renal dysfunction and atrial fibrillation recurrence following cardioversion. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2011;22(10):1092–1098. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02069.x.
- Ullal A.J., Kaiser D.W., Fan J., Schmitt S.K., Than C.T., Winkelmayr W.C. et al. Safety and clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2017;28(1):39–48. DOI: 10.1111/jce.13118.
- Li M., Liu T., Luo D., Li G. Systematic review and meta-analysis of chronic kidney disease as predictor of atrial fibrillation recurrence following catheter ablation. *J. Cardiol.* 2014;21(1):89–95. DOI: 10.5603/CJ.a2013.0116.
- Yanagisawa S., Inden Y., Kato H., Fujii A., Mizutani Y., Ito T. et al. Impaired renal function is associated with recurrence after cryoballoon catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a potential effect of non-pulmonary vein foci. *J. Cardiol.* 2017;69(1):3–10. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.07.008.
- Takahashi Y., Takahashi A., Kuwahara T., Okubo K., Fujino T., Takagi K. et al. Renal function after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2011;124(22):2380–2387. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047266.

29. Van Gelder I.C., Groenveld H.F., Crijns H.J., Tuininga Y.S., Tijssen J.G., Alings A.M. et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(15):1363–1373. DOI: 10.1056/NEJMoa1001337.
30. Williams E.S., Thompson V.P., Chiswell K.E., Alexander J.H., White H.D., Ohman E.M. et al. Rate versus rhythm control and outcomes in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: data from the GUSTO-III Trial. *Cardiol. J.* 2013;20(4):439–446. DOI: 10.5603/CJ.2013.0104.
31. Weir M.A., Dixon S.N., Fleet J.L., Roberts M.A., Hackam D.G., Oliver M.J. et al. Beta-Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26(4):987–996. DOI: 10.1681/ASN.2014040324.

Информация о вкладе авторов

Татарский Б.А. – написание статьи, обсуждение полученных результатов.

Казеннова Н.В. – подбор материалов, обсуждение полученных результатов.

Сведения об авторах

Татарский Борис Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель научно-исследовательской лаборатории клинической аритмологии, главный научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория клинической аритмологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7303-9756.

E-mail: btat@mail.ru.

Казеннова Наталья Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория клинической аритмологии, Институт сердца и сосудов, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6651-9428.

E-mail: kazenнова_nv@almazovcentre.ru.

Татарский Борис Алексеевич, e-mail: btat@mail.ru.

Information on author contributions

Tatarsky B.A. – an article writing, discussion of the results obtained.

Kazennova N.V. – material selection, discussion of the results obtained.

Information about the authors

Boris A. Tatarsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Clinical Arrhythmology, Chief Research Scientist, Research Laboratory of Clinical Arrhythmology, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-7303-9756.

E-mail: btat@mail.ru.

Natalia V. Kazennova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Research Laboratory of Clinical Arrhythmology, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-6651-9428.

E-mail: kazenнова_nv@almazovcentre.ru.

Boris A. Tatarsky, e-mail: btat@mail.ru.

Received October 9, 2023

Поступила 09.10.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-29-39>
УДК 616-005.4:577.112

Апелин – пептид, повышающий устойчивость органов и клеток к ишемии и реперфузии. Молекулярный механизм (обзор)

С.В. Попов¹, Н.В. Нарыжная¹, М.А. Сиротина¹, Л.Н. Маслов¹,
А.В. Мухомедзянов¹, Б.К. Курбатов¹, А.С. Горбунов¹, М. Килин¹,
А.В. Крылатов¹, Ю.К. Подоксенов¹, В.Н. Азев², Г.З. Суфианова³,
М.С. Хлесткина³

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Филиал Института биорганической химии имени Шемякина Овчинникова Российской академии наук, 142290, Российская Федерация, Московская обл., Пушкино, просп. Науки, 6

³ Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Российская Федерация Тюмень, ул. Одесская, 54

Аннотация

Ишемические-реперфузионные повреждения органов лежат в основе таких распространенных патологий, как ишемический инсульт и инфаркт миокарда и являются причиной смертности и инвалидизации населения. Кроме того, ишемическое повреждение легких наблюдается при тромбоэмболии легочной артерии. Успехи трансплантологии, как и широкое применение аортокоронарного шунтирования, ставят проблему ишемии и реперфузии органов при этих манипуляциях. Прогресс, достигнутый в прошедшие три десятилетия в отношении лечения инсульта и острого инфаркта миокарда (ОИМ), в последние годы замедлился. Поскольку пациенты с инсультом, ОИМ, ишемическим повреждением почки или легкого поступают в стационар после развития патологии, воздействовать на его формирование уже невозможно. Однако возможно повлиять на реперфузионное повреждение органов. Значительный прогресс в повышении эффективности трансплантации почек, в лечении инсульта, эмболии легочных артерий и ОИМ может быть достигнут за счет разработки новых препаратов, способных с высокой эффективностью предотвращать реперфузионное повреждение органов. Прототипами препаратов подобного действия могут стать синтетические аналоги апелина с длительным периодом полувыведения. Было обнаружено, что апелины могут повышать толерантность сердца, головного мозга, почек и легких к ишемии/реперфузии (И/Р). Апелины ингибируют апоптоз и активируют аутофагию кардиомиоцитов. Нейропротекторное, кардиопротекторное, ренопротекторное и пульмопротекторное действие апелинов реализуется через внутриклеточный сигналинг, включающий протеинкиназы, митохондриальную пору переменной проницаемости и АТФ-чувствительные K^+ -каналы. Устойчивые к воздействию ферментов аналоги апелина являются перспективными пептидами для лечения ОИМ, инсульта и И/Р повреждений легких и почек.

Ключевые слова:	апелины, ишемия/реперфузия, головной мозг, сердце, почки, легкие.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	обзорная статья выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-15-00048. Раздел «Синтетические аналоги апелинов» поддержан государственным заданием 122020300042-4.
Для цитирования:	Попов С.В., Нарыжная Н.В., Сиротина М.А., Маслов Л.Н., Мухомедзянов А.В., Курбатов Б.К., Горбунов А.С., Килин М., Крылатов А.В., Подоксенов Ю.К., Азев В.Н., Суфианова Г.З., Хлесткина М.С. Апелин – пептид, повышающий устойчивость органов и клеток к ишемии и реперфузии. Молекулярный механизм (обзор). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):29–39. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-29-39 .

✉ Нарыжная Наталья Владимировна, e-mail: natalynar@yandex.ru.

Apelin is a peptide increasing tolerance of organs and cells to ischemia and reperfusion. The molecular mechanism (the review)

Sergey V. Popov¹, Natalia V. Naryzhnaya¹, Maria A. Sirotnina¹,
Leonid N. Maslov¹, Alexandr V. Mukhomedzyanov¹, Boris K. Kurbatov¹,
Alexandr S. Gorbunov¹, Michail Kilin¹, Andrey V. Krylatov¹, Yury K. Podeksenov¹,
Viacheslav N. Azev², Galina Z. Sufianova³, Maria S. Khlestkina³

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111A, Kyevsкая str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Branch of Shemyakin Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, the Russian Academy of Sciences, 6, Nauki avenue, Pushchino, 142290, Moscow Region, Russian Federation

³ Tyumen State Medical University, 54, Odessa str., Tyumen, 625023, Russian Federation

Abstract

Ischemic-reperfusion injuries of organs underlie such common pathologies as ischemic stroke and myocardial infarction and are the cause of death and disability in the population. In addition, ischemic lung damage is observed in pulmonary embolism. Advances in transplantology, as well as the widespread use of coronary artery bypass grafting, raise the problem of ischemia and reperfusion of organs during these manipulations. Progress made over the past three decades in the treatment of stroke and acute myocardial infarction (AMI) has slowed in recent years. Since patients with stroke and AMI are admitted to the hospital with ischemic damage to the brain or heart, it is no longer possible to influence its formation. However, it is possible to affect reperfusion injury to organs. Significant progress in improving the efficiency of kidney transplantation, in the treatment of stroke, pulmonary embolism and AMI can be achieved through the development of new drugs that can effectively prevent reperfusion damage of organs. Synthetic analogues of apelin with a long half-life can become prototypes of drugs with similar action. It has been found that apelins can increase the tolerance of the heart, brain, kidneys and lungs to ischemia/reperfusion (I/R). Apelins inhibit apoptosis and activate cardiomyocyte autophagy. The neuroprotective, cardioprotective, renoprotective, and pulmonoprotective effects of apelins are realized through intracellular signaling, including protein kinases, a mitochondrial variable permeability pore, and ATP-sensitive K⁺ channels. Enzyme-resistant analogues of apelin are promising peptides for the treatment of AMI, stroke, and I/R damage to the lungs, and kidneys.

Keywords:	apelins, ischemia/reperfusion, brain, heart, kidney, lung.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was supported by the Russian Science Foundation, Grant No. 22-15-00048. The section "Synthetic analogues of apelins" is supported by the state assignment 122020300042-4.
For citation:	Popov S.V., Naryzhnaya N.V., Sirotnina M.A., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Kilin M., Krylatov A.V., Podeksenov Y.K., Azev V.N., Sufianova G.Z., Khlestkina M.S. Apelin is a peptide increasing tolerance of organs and cells to ischemia and reperfusion. The molecular mechanism (the review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):29–39. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-29-39 .

Введение

Заболевания, в основе патогенеза которых лежит ишемическое-реперфузионное (И/Р) повреждение органов, являются социально значимыми и составляют значимую долю в структуре смертности и инвалидизации населения. Так, госпитальная летальность у больных инсультом составляет около 7%; госпитальная летальность у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), несмотря на высокую эффективность чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ),

составляет 5–6%; существенного изменения этих показателей в последние годы не наблюдается [1, 2]. Инфаркт легкого наблюдается у 29% больных с тромбоэмболией легочной артерии, госпитальная летальность у этих больных составляет 8% [3]. И/Р повреждение почек часто наблюдается после трансплантации почки, при этом летальность у пациентов с этим осложнением может достигать 24% [4]. Эти данные красноречиво говорят о необходимости разработки новых фармакологических средств для защиты органов от реперфузионного повреждения.

Прототипом для создания новых лекарственных препаратов для лечения инсульта, острого инфаркта миокарда (ОИМ), инфаркта легкого и И/Р повреждения почек могут стать апелины – биологически активные пептиды, обладающие протекторными свойствами при И/Р миокарда, головного мозга, почек, легких, кишечника. В представленной статье проанализированы современные данные о кардиопротекторном, нейропротекторном, ренопротекторном, пульмопротекторном действии апелинов, механизмах этих эффектов, а также перспективы создания синтетических аналогов апелинов для защиты органов от И/Р повреждений.

Часть 1. Открытие апелинового рецептора и апелинов

В 1993 г. был обнаружен и клонирован ген, названный APJ, кодирующий неизвестный рецептор, связанный с G-белком (GPCR) [5]. Оказалось, что APJ рецептор близок по структуре к рецептору ангиотензина, однако он не взаимодействует с ангиотензином II [5]. Транскрипты APJ были выявлены во многих отделах головного мозга. В 1998 г. был обнаружен пептидный агонист рецептора APJ [6]. Этот пептид был назван апелином [6]. Установлено, что апелин образуется из предшественника препроапелина, который состоит из 77 аминокислотных остатков [6]. В последующих работах было обнаружено, что из препроапелина образуется ряд биологически активных пептидов, получивших общее название апелины: апелин-55, апелин-36, апелин-17 и апелин-13 и апелин-12 [7]. Из этих пептидов наибольшей биологической активностью обладает апелин-13.

В 2013 г. был обнаружен ген *ELABELA*, кодирующий пептид другого эндогенного агониста апелинового рецептора – *elabela* (*apela*, апела) состоящий из 32 аминокислот [8]. Апела имеет высокое сродство к апелиновому рецептору ($K_i = 38,2$ нМ), а ее мРНК была выявлена в сердце крысы [9].

Апелины широко распространены в органах и тканях человека и животных. Максимальное содержание мРНК апелина-13 установлено в легких и молочных железах, вероятно, из-за того, что ткань молочной железы содержит большое количество адипоцитов, синтезирующих апелин [10]. Высокое содержание апелина наблюдается в яичниках, спинном и головном мозге, жировых депо. Матричная РНК этого пептида выявлена в почках и сердце, но ее количество в этих органах в 50 раз ниже, чем в молочных железах или легких [10]. Следует отметить, что уровень апелина-13 в плазме крови значительно ниже, чем в органах; апелины, вероятно, синтезируются *in situ*, а не доставляются кровью в органы.

Показано, что апелины участвуют в регуляции сердечно-сосудистых и цереброваскулярных, желудочно-кишечных и иммунных функций, а также в росте и развитии костей. Апелины иногда называют адипокинами, хотя апелин-13 в больших количествах синтезируется в легких [10]. Пироглутамильная производная апелина-13 *Pyr1-apelin-13*, имеющая высокое сродство к апелиновому рецептору, стимулирует потемнение белых адипоцитов и бурый адипогенез [11]. Следует отметить, что физиологическая роль апелинов в организме изучена недостаточно, исследования в этом направлении продолжаются.

Часть 2. Ренопротекторное действие апелинов

Иммуногистохимическое исследование выявило экспрессию апелина и апелинового рецептора в почках крыс

[12]. Апелин был обнаружен во всех почечных клетках, в то время как экспрессия апелинового рецептора наблюдалась в дистальных канальцах, проксимальных извитых канальцах и петле Генле, а в юстагломерулярном аппарате этот рецептор не был обнаружен [12]. Апелин может проявлять ренопротекторные свойства: апелин-13 дозе 5 мкг/кг, который вводили дважды в сутки в течение 3 дней, предотвращал реперфузионный некроз и апоптоз почечной ткани при односторонней 30-минутной окклюзии почечной артерии и последующей реперфузии [13].

Кроме того, апелин-13 улучшал восстановление функции почек, а также снижал экспрессию провоспалительных цитокинов: молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) [13]. Можно предположить, что ренопротекторный эффект апелина-13 является результатом противовоспалительного действия этого пептида. Это предположение было подтверждено в эксперименте на модели 45-минутной ишемии и 3-часовой реперфузии почки крысы [14]. Предварительное введение апелина-13 (100 мкг/кг, внутривенно) снижало уровни провоспалительных цитокинов: сывороточного фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и ИЛ-6, повышало активность супероксиддисмутазы (СОД) в ткани почек, что сопровождалось снижением концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови [14]. F. Gholamroug и соавт. получили косвенные доказательства того, что почечный апелин-13 участвует в ренопротекторном эффекте дистантного preconditionирования – было выявлено усиление экспрессии гена апелина при этом воздействии [15].

В исследовании X. Zhang и соавт. был выявлен нефропротекторный эффект введения лентивирусного вектора апелина у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом при И/Р почки [16]. Введение лентивирусного вектора способствовало снижению концентрации в сыворотке крови крыс креатинина, TNF- α , IL-1 β и IL-6, мочевины, а также привело к ограничению продукции активных форм кислорода (АФК) в почечной ткани, уменьшению выраженности гистологических повреждений почечных клеток и апоптоза [16].

Обнаружен нефропротекторный эффект аналогов элабела при 45-минутной окклюзии почечной артерии: применение этих пептидов предотвращало индуцированное гипоксией/реоксигенацией повреждение эпителиальных клеток почечных канальцев НК-2 и уменьшало продукцию АФК в этих клетках [17].

Приведенные данные указывают на то, что апелин-13 и элабела повышают толерантность почек к И/Р. Возможно, ренопротекторный эффект апелина-13 опосредован подавлением воспаления (рис. 1).

Часть 3. Пульмопротекторное действие апелинов

Как упоминалось выше, экспрессия апелинов в ткани легкого высока. В легочной ткани крыс обнаружены препроапелин, апелин-12, апелин-13, апелин-36 и апелиновый рецептор [18]. Внутривенное введение апелина-13 в дозе 1 мкг/кг при остром повреждении легких уменьшало выраженность повреждений легочной ткани, снижало концентрацию лактата в сыворотке крови и содержание малонового диальдегида (МДА) в легочной ткани; снижало TNF- α , IL-1 β в бронхоальвеолярном лаваже [19]. Следовательно, апелин-13 может повышать толерантность легких к И/Р (см. рис. 1).



Рис. 1. Защитные эффекты апелинов

Примечание: IR – ишемия/реперфузия, ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии-1, IL-1β – интерлейкин-1β, IL-6 – интерлейкин-6, LDH – лактатдегидрогеназа, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок-1, MDA – малоновый диальдегид, ROS – активные формы кислорода, SOD – супероксиддисмутаза, TNF-α – фактор некроза опухоли-α, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

Fig. 1. Protective effects of apelins

Note: IR – ischemia/reperfusion, ICAM-1 intercellular adhesion molecule-1, IL-1β - interleukin-1β, IL-6 – interleukin-6; LDH – lactate dehydrogenase, MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1, MDA – malondialdehyde, ROS – reactive oxygen species, SOD – superoxide dismutase, TNF-α – tumor necrosis factor-α, VEGF – vascular endothelial growth factor.

Часть 4. Нейропротективное действие апелинов

О нейропротекторном действии апелина свидетельствуют многочисленные исследования, большинство из которых проведено на модели окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии (СМА) при интерцеребровентрикулярном введении апелина. Обнаружено, что интрацеребровентрикулярное введение апелина-13 (25, 50 и 100 мкг) крысам или мышам с окклюзией СМА (60 мин) и реперфузией (24 ч) приводило к уменьшению объема инфаркта мозга, уменьшению его отека и неврологического дефицита [20]. Выявлено, что нейропротекторный эффект апелина-13 сопровождается снижением окислительного стресса в головном мозге, уменьшением экспрессии TNF-α, мРНК IL-1β и мРНК ICAM-1, что свидетельствует о взаимосвязи нейропротекторного эффекта апелина-13 с подавлением воспаления [21] (см. рис. 1).

Обнаружено, что уменьшение размера мозгового инфаркта при интрацеребровентрикулярном введении апелина-13 (10 мкг/кг) сопровождается антиапоптотическим эффектом апелина-13: уменьшением количества TUNEL-позитивных клеток, повышением Bcl-2 и снижением каспазы-3 в ткани головного мозга у крыс и мышей с окклюзией СМА [22].

Сходные нейропротекторные, антиапоптотические эффекты при окклюзии/реперфузии СМА обнаружены и для апелина-12 [23].

Следует отметить, что апелин-13 оказывает нейропротекторный эффект у крыс не только при профилактическом введении, но и при введении после начала ишемии перед моделированием реперфузии [21, 24].

Показано, что нейропротекторный эффект интрацеребровентрикулярного введения апелина-13 сопровождается увеличением экспрессии аквапорина-4 в ткани мозга и уменьшением реперфузионного повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [24]. Эти эффекты были менее выражены у мышей с нокаутом по аквапорину-4. Авторами был сделан вывод о том, что аквапорин-4 и поддержание целостности ГЭБ играют определенную роль в нейропротекторных эффектах апелина-13 [24]. Помимо этого авторы предположили, что определенный вклад в этот эффект вносят увеличение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и снижение активности iNO-синтазы под влиянием апелина-13.

В исследовании на культуре эндотелиоцитов линии bEnd-3 показано, что апелин-13 в концентрации 4 нМ повышает выживаемость клеток при кислородно-глюкозной депривации и реоксигенации [25]. При этом детектированы возрастание экспрессии маркеров аутофагии LC3II и Beclin-1 и снижение фосфорилирования киназы-ингибитора аутофагии mTOR (mammalian target of rapamycin). Эти результаты позволяют предположить, что нейропротекторный эффект апелина-13 может быть опосредован через активацию аутофагии эндотелиоцитов мозга, которые являются важным компонентом ГЭБ.

Таким образом, интрацеребровентрикулярное введение апелина-13 при ишемии и реперфузии головного мозга снижает его И/Р поражение, ослабляет неврологический дефицит, способствует ингибированию апоптоза, нейровоспаления и окислительного стресса. Применение апелина-13 повышает выживаемость эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга в условиях аноксии/

реоксигенации посредством стимуляции аутофагии и ингибирования mTOR (см. рис. 1). Эффективность периферического введения апелина-13 для защиты головного мозга при ишемии остается предметом дискуссии.

Часть 5. Кардиопротекторное действие апелинов

Апелины и рецептор апелина у крысы и человека

Апелин-12 был обнаружен в миокарде левого желудочка, гладкомышечных и эндотелиальных клетках коронарных артерий человека [13]. Высокое содержание апелина было зарегистрировано в периваскулярных тучных клетках и эндотелиальных клетках в миокарде крысы, но не было выявлено в фибробластах и кардиомиоцитах желудочков и предсердий крыс [12]. Мессенджер РНК *Apela* была обнаружена в сердце крысы, и ее содержание оказалось 2 раза выше уровня мРНК апелина [9].

Апелиновый рецептор представлен в миокарде левого и правого желудочков крыс, а также в ткани предсердий [12]; кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры сосудов, в эндотелиальных клетках, эпикардальных коронарных артериях, но не обнаружен в фибробластах и тучных клетках у крыс [26].

Клинические исследования показали, что апелин и элабелла повышены у пациентов с ИМ: по данным Y. Dönmöz и соавт., уровень *elabela* в плазме крови у пациентов с ИМпST составляет 11,3 против 2,2 нг/мл у здоровых добровольцев [27]. Вместе с тем выявлено, что низкие уровни апелина в сыворотке (<0,54 нг/мл) связаны с более высоким уровнем липопротеинов-холестерина низкой плотности в сыворотке, пиковыми уровнями фракции креатинкиназы MB (СК-MB) и тропонина-I (ТNI), количеством инфаркт-связанных артерий и потребностью в инотропной поддержке. Частота МАСЕ была значительно выше в группе с низким содержанием апелина, чем в группе с высоким содержанием апелина. Многомерный анализ пропорциональных рисков Кокса, скорректированный с учетом клинических и ангиографических характеристик, показал, что низкий уровень апелина в сыворотке крови может являться предиктором частоты МАСЕ. Однако в другом исследовании сообщается, что, напротив, высокая концентрация в плазме крови апелинов (апелин-12, апелин-13 и апелин-36) у пациентов с ИМпST ($n = 260$) при поступлении связана с более высоким риском смертности и сердечной недостаточности в течение 6 мес. [28].

Влияние апелинов на сократительную функцию сердца

В исследовании на модели изолированного сердца крысы обнаружен дозозависимый положительный инотропный эффект апелина-16 в диапазоне концентраций от 0,01 до 1 нмоль/л (EC50 составляет 33 пмоль/л) [29]. Этот эффект оказался зависимым от активации фосфолипазы С (ФЛС) и протеинкиназы С (ПКС); блокатор изоформы-1 $\text{Na}^+\text{-H}^+\text{-обменника}$ (*sodium/hydrogen exchanger*, NHE) зонипорид, и блокатор $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}\text{-обменника}$ (*sodium/calcium exchanger*, NCX) KB-R7943 ослабляли, но не устраняли положительный инотропный эффект апелина-16. При этом апелин-16 не влиял на потенциал-зависимые токи K^+ или ток Ca^{2+} L-типа в изолированных кардиомиоцитах желудочков крысы [29]. Следовательно, инотропный эффект апелина-16 может реализовываться через ФЛС, ПКС, NHE и NCX.

Было выявлено, что положительный инотропный эффект апелина-16 связан со стимуляцией Ca^{2+} -АТФа-

зы саркоплазматического ретикулума (CP, *sarcoplasmic reticulum* Ca^{2+} -ATPase, SERCA), увеличением выброса $[\text{Ca}^{2+}]_i$ и снижением его содержания в CP в электрически стимулированных изолированных кардиомиоцитах крыс [29]. При этом ингибитор ПКС хелеритрин ослаблял положительный инотропный эффект апелина-16, однако не влиял на амплитуду $[\text{Ca}^{2+}]_i$ [29]. Можно предполагать, что ПКС и SERCA независимо участвуют в индуцированном апелином-16 положительном инотропном эффекте апелина-16 [29]. Увеличение активности SERCA, как и увеличение плотности рианодиновых рецепторов в кардиомиоцитах под влиянием апелина, было обнаружено в более поздних исследованиях [30].

В исследовании на изолированном сердце крысы выявлено, что *apela*, также как и апелин, проявляет дозозависимый положительный инотропный эффект (начиная с 1 нмоль/л) и вызывает вазодилатацию коронарных артерий (начиная с 3 нмоль/л) при участии ERK1/2 киназы [9].

У крыс с реноваскулярной гипертензией апелин-13 (40 и 60 мкг/кг внутривенно) вызывал положительный инотропный и гипотензивный эффекты [31]. Обнаружено, что этот эффект опосредован через активацию Gi/o-белков и ПКС. Кроме того, инотропный эффект апелина-16 не проявлялся в присутствии антагониста к-опиоидных рецепторов (к-OP) нор-биналторфимина. Исследователи предположили, что существует гетеродимеризация между апелиновым рецептором и к-опиоидным рецептором [31].

Таким образом, апелины вызывают положительный инотропный эффект *in vitro* и *in vivo*. Этот эффект опосредован белками ФЛС, ПКС, Gi/o, ERK1/2, NHE, NCX, SERCA и, возможно, взаимодействием с к-OP. Однако исследования с антагонистом апелиновых рецепторов не были проведены, поэтому не известно, является ли этот эффект рецептор-зависимым.

Кардиопротекторный эффект апелинов при ишемии и реперфузии сердца

Впервые о кардиопротекторном действии апелинов сообщили в 2007 г. J.C. Simpkin и соавт. В экспериментах *in vitro* и на модели коронароокклюзии-реперфузии у крыс и мышей обнаружили уменьшение размера инфаркта (ПИ) при применении апелина-13 и апелина-36 [32].

Эти данные были в дальнейшем подтверждены на модели 35-минутной глобальной ишемии и реперфузии изолированного перфузируемого сердца крысы: обнаружено, что добавление апелина-12 в перфузионный раствор перед ишемией или в начале реперфузии улучшает восстановление сократительной способности миокарда; максимальный эффект был зафиксирован при концентрации апелина-12 140 мкмоль/л [33]. Апелин-12 был более эффективен, если его применяли до ишемии. Применение апелина-12 (140 мкмоль/л) перед ишемией способствовало повышению уровня АТФ в миокарде на 58%. Этот пептид снижал содержание лактата в ткани миокарда на 20%, уменьшал выброс ЛДГ во время реперфузии, следовательно, кардиопротекторный эффект апелина-12 может быть связан с улучшением энергетического обмена в сердце [33].

В опытах *in vivo* апелин-12 в дозе 0,5 мг/кг показал инфаркт-лимитирующую эффективность при 40-минутной коронароокклюзии и реперфузии у крыс [34]. При этом ПИ снижался на 34% [34, 35]. Внутривенное введение апе-

лина-13 (15 мкг/кг/сут) в течение 5 дней приводило к снижению РИ после коронароокклюзии и реперфузии у крыс [36].

На модели изолированного сердца крысы при глобальной И/Р в условиях кардиоплегии при добавлении в кардиоплегический раствор до ишемии или после ишемии апелина-12 и его аналогов (AI или AII) в конечной концентрации 70, 140 и 140 мкмоль/л наблюдали улучшение восстановления сократимости сердца при реперфузии и снижение выхода лактатдегидрогеназы, которое сопровождалось сохранением энергетического статуса митохондрий – уровня АТФ, фосфокреатинина [37].

Проведен анализ кардиопротекторных свойств апелина-12 и его аналога N α -MeArg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-ProPhe-OH (AI) на модели И/Р как *in vivo*, так и *in vitro* при реперфузии. Оба пептида (0,35 мкмоль/кг) ограничивали РИ *in vivo*; улучшали восстановление сократимости миокарда *in vitro* при реперфузии [38].

Была обнаружена способность апелина предупреждать окислительный стресс в миокарде при ишемии [30, 39].

Выявлено, что инфаркт-лимитирующее действие апелина-13 при его введении внутривенно после коронароокклюзии за 15 мин до реперфузии сердца крыс сопровождается снижением выраженности апоптоза в миокарде, активности каспазы-3, уровня фосфорилированных N-концевых киназ c-Jun (p-JNK) и активированной каспазы-12 [40]. Сходный эффект обнаружен у elabela при внутривенном введении (700 мкг/кг) на модели коронароокклюзии и реперфузии *in vivo* [41]. При этом elabela повышала уровень АТФ и глутатиона (GSH) в сердце, снижала продукцию АФК и содержание МДА в миокарде [41].

Показано, что апелин-13 помимо ингибирования апоптоза способен активировать аутофагию в клетках линий H9c2 и HL-1 [42], этот эффект апелина-13 опосредован активацией AMP-активируемой протеинкиназы (AMP-activated protein kinase, AMPK) и ингибированием mTOR [42]. Интрамиокардиальное введение аденовируса, кодирующего апелин, может стимулировать аутофагию в ткани миокарда у мышей со стрептозотоцин-индуцированным диабетом [43].

Выявлено, что необратимая окклюзия коронарных артерий снижает уровень апелина и содержание апелиновых рецепторов в миокарде через 7 дней после коронароокклюзии у мышей [44]. При этом нокаут гена, кодирующего апелин, снижал выживаемость мышей, стимулировал апоптоз в ткани миокарда после окклюзии коронарных артерий, способствовал инвазии нейтрофилов и макрофагов в сердце после коронароокклюзии, повышал уровень TNF- α , IL-1 β , IL-6 в миокарде и усугублял сократительную дисфункцию после коронароокклюзии [44].

Представленные данные свидетельствуют о способности апелинов повышать толерантность сердца к И/Р, предупреждать окислительный стресс, некроз и апоптоз кардиомиоцитов (см рис. 1).

Часть 6. Сигнальный механизм защитного действия апелинов

В настоящий момент предполагают, что эффекты апелинов реализуется посредством их взаимодействия с апелиновым рецептором, который связан с G-белками (G-protein coupling receptor). Так, показано, что апелин-13 и апелин-36 стимулируют рецепторы, связанные с белками Gi1 и Gi2, активация которых приводит к ингибированию

аденилатциклазы и фосфорилированию ERK1/2 киназы или Akt-киназы [45, 46]; апелин может активировать белки Gs, Gq11, Gi/o Gi и G12/13 [47]. Доказано, что белки Gq и Gi вовлечены в нейропротекторный эффект апелина-13 у крыс при окклюзии-реперфузии СМА [20] (рис. 2).

Показано, что интрацеребровентрикулярное введение апелина-13 крысам повышает уровень p-ERK1/2 в нервной ткани [48], а ингибитор этой киназы устраняют нейропротекторный эффект апелина-13 при И/Р головного мозга [24]. Подобные результаты получены в отношении роли активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3-киназы) [24], p-AMPK, GSK-3 β [22], ингибирования киназ p-JNK и p-p38 [23] в нейропротекторном действии апелина (см. рис. 2).

Было высказано предположение, что нейропротекторный эффект апелина-13 может быть опосредован ингибированием окислительного стресса, поскольку интрацеребровентрикулярное введение этого пептида повышало уровень восстановленного глутатиона в ткани головного мозга и повышало активность глутатионпероксидазы [22]. Показано, что этот эффект реализуется за счет повышения апелином-13 экспрессии Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) – фактора транскрипции, который стимулирует экспрессию ферментов, участвующих в защите от окислительного стресса [22].

Киназы, участвующие в регуляции толерантности сердца к И/Р, по-видимому, принимают участие в кардиопротекторном действии апелинов. При реперфузии изолированного сердца мыши апелин-13 в концентрации 1 мкмоль/л уменьшал РИ, увеличивал уровни p-PI3-киназы и p-Akt-киназы [32]. При этом ингибитор PI3-киназы LY294002 и ингибитор ERK1/2 U0126 устраняли кардиопротекторный эффект апелина-13 [32]. В другом исследовании апелин-13 использовали в конечной концентрации 0,5 мкмоль/л при реперфузии. Апелин-13 ограничивал РИ на 50% и улучшал восстановление сократимости при реперфузии [49].

Сообщают, что кардиопротекторный эффект апелина-13 на модели изолированного перфузируемого сердца крысы не проявлялся в присутствии ингибитора матричной металлопротеиназы (ММП) GM6001, ингибитора PI3-киназы LY294002, ингибитора тирозинкиназы AG1478, рецептора эпидермального фактора роста (Epidermal growth factor receptor, EGFR) PP2, ингибитора киназы Src, блокатора митохондриального КАТФ-канала (митокАТФ-канал) 5-HD, и ингибитора гуанилатциклазы (ГЦ) ODQ [49]. Эти данные показывают, что митокАТФ-канал, МПП, Src-киназа, EGFR и гуанилилциклаза участвуют в кардиопротекторном эффекте апелина-13.

Эти данные были подтверждены *in vivo* – LY294002, ингибитор PI3-киназы и PD98059, ингибитор ERK1/2 нивелировали инфаркт-лимитирующий эффект апелина-13 при коронароокклюзии-реперфузии у крыс [40, 45]. Апелин-13 повышал уровень фосфорилирования киназы p-гликогенсинтазы-3 β (Glycogen synthase kinase-3 β , p-GSK-3 β), p-Akt и p-ERK1/2 в ткани миокарда [50]. Обнаружена зависимость инфаркт-лимитирующего эффекта апелина-13 у крыс с коронароокклюзией и реперфузией от состояния MPT поры (mitochondrial permeability transition pore) – конечного эффектора действия киназ: «открыватель» этой поры аттрактилозид предупреждал инфаркт-лимитирующий эффект апелина-13 [50]. Таким образом, возможный киназный механизм действия апелина-13 включает Akt-GSK-3 β -mPTP.

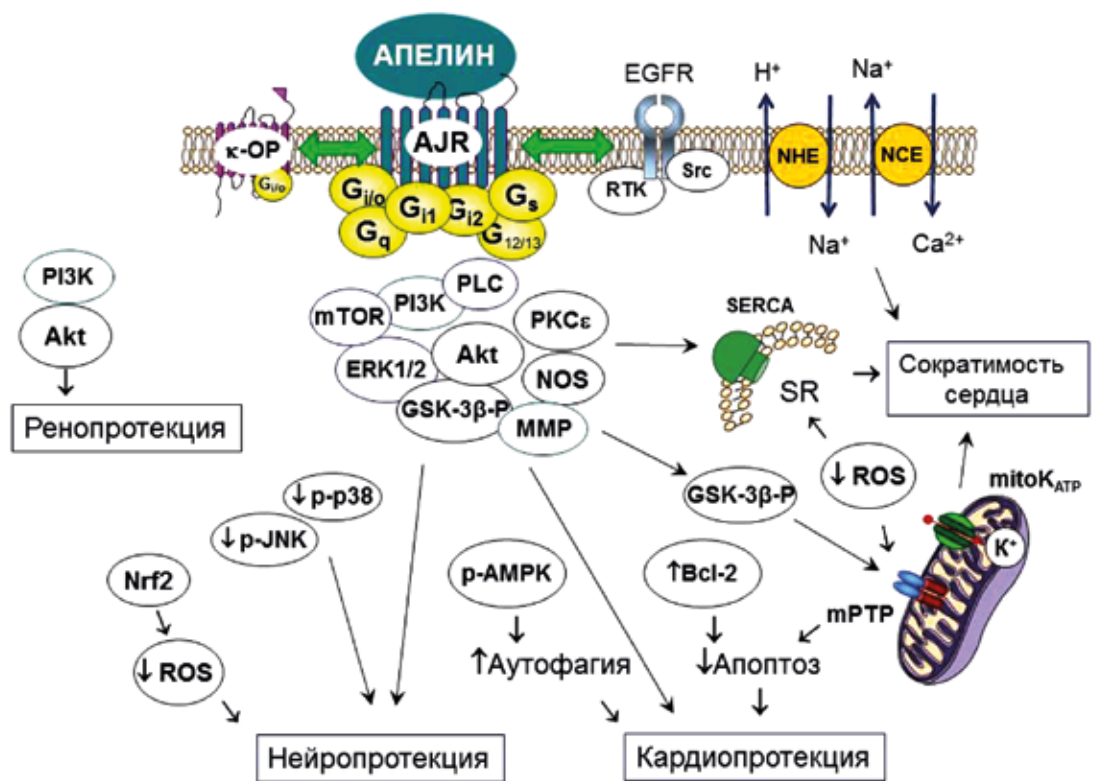


Рис. 2. Сигнальные механизмы защитных эффектов апелина

Примечание: к-OP – капла опиоидный рецептор, AJR – апелиновый рецептор, p-AMPK – фосфорилированная 5'-аденозинмонофосфат (АМФ)-активируемая протеинкиназа, Akt – Акт-киназа, Bcl2 – В-клеточная лимфома 2, EGFR – рецептор эндотелиального фактора роста, NOS – эндотелиальная NO-синтаза, ERK1/2 – киназа-1/2, регулируемая внеклеточным сигналом, p-JNK – фосфорилированная янусная киназа, G_{10,11,12,q,s,12,13} – G-белки, GSK-3β-p – фосфорилированная киназа гликогенсинтазы-3β, mitoK_{ATP} – митохондриальный АТФ-чувствительный калиевый канал, mPTP – пора переменной митохондриальной проницаемости, mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих, NCE – натрий-кальциевый обменник, NHE – натрий-водородный обменник, Nrf2 – ядерный фактор, связанный с эритроидным фактором 2, редокс-чувствительный фактор транскрипции, PI3K – фосфоинозитид-3-киназа, p-p38 – фосфорилированная киназа p38, PKCε – протеинкиназа С эпсилон, SERCA – саркоплазматическая Ca²⁺-АТФаза, ROS – активные формы кислорода, RTK – рецепторная тирозинкиназа, srk – srk-киназа, MMP – матриксная металлопротеиназа, PLC – фосфолипаза С, SR – саркоплазматический ретикулум.

Fig. 2. The signaling mechanisms of protective effects of apelin

Note: k-OP – kappa opioid receptor, AJR – apelin receptor, p-AMPK – phosphorylated 5'-adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase, Akt – Akt-kinase, Bcl2 – B-cell lymphoma 2, EGFR – endothelial growth factor receptor, NOS – endothelial NO-synthase, ERK1/2 – extracellular signal-regulated kinase-1/2, p-JNK – phosphorylated Janus kinase, G_{10,11,12,q,s,12,13} – G-proteins, GSK-3β-p – phosphorylated glycogen synthase kinase-3β, mitoK_{ATP} – mitochondrial ATP-sensitive potassium channel, mPTP – mitochondrial permeability transition pore, mTOR – mammalian target of rapamycin, NCE – sodium calcium exchanger, NHE – sodium hydrogen exchanger, Nrf2 – Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, nuclear redox sensing factor, PI3K – phosphoinositide 3-kinase, p-p38 – phosphorylated kinase p38, PKCε – protein kinase C epsilon, SERCA – sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase, АФК – active oxygen species, RTK – receptor tyrosine kinase, srk – srk-kinase, MMP – matrix metalloproteinase, PLC – phospholipase C, SR – sarcoplasmic reticulum.

Выявлено, что улучшение сократительной способности изолированного сердца при реперфузии под влиянием апелина-13 зависит от активации PKCε и открытия митоКАТФ-канала [30]. Группа О.И. Писаренко обнаружила, что хелеритрин, ингибитор PKC, U-73122, ингибитор ФЛС, амилорид, ингибитор Na⁺/H⁺-обменника и KB-R7943, ингибитор Na⁺/Ca²⁺-обменника, устраняли положительный инотропный эффект аналога апелина-12 при реперфузии изолированного сердца крысы [51]. U0126, ингибитор киназы митоген-активируемой протеинкиназы, LY294002, ингибитор PI3-киназы и 5-HD, блокатор митоКАТФ-каналов, нивелировали положительный инотропный эффект аналога апелина-12 при реперфузии сердца. Эти же ингибиторы устраняли инфаркт-лимитирующий эффект аналога апелина-12, применяемого в дозе 0,35 мкмоль/кг *in vivo* [51].

Выявлено, что кардиопротекция, индуцированная апелином-12, опосредована активацией NO-синтазы

(NO-synthase, NOS) при реперфузии сердца крысы как *in vivo*, так и *in vitro* [35, 52, 53]. Так, L-NNA, ингибитор NOS, устранял кардиопротекторный эффект апелина-12 [52] и апелина-13 [53] при реперфузионном повреждении изолированного сердца крысы, а L-NAME, ингибитор NOS, нивелировал инфаркт-лимитирующий эффект апелина-13 при реперфузии у крыс *in vivo* [35].

Апелин-12 снижал содержание МДА в ткани миокарда, стимулировал активность глутатионпероксидазы, СОД и каталазы в сердце при реперфузии как *in vivo*, так и *in vitro* [38, 54]. Аналог апелина-12 AI и апелин-12 снижали концентрацию аддукта (соединение, возникающее при взаимодействии свободного радикала с молекулой) ДМПО в коронарном оттоке при реперфузии изолированного сердца крысы, что говорит об ингибировании продукции АФК [38, 54]. Апелин-13 продемонстрировал антиоксидантный эффект при реперфузии сердца крысы [30]. Таким образом, апелин-индуцированная кардиопротекция

текция может быть опосредована усилением антиоксидантной защиты сердца.

Показано, что PI3-киназа и Akt участвуют в ренопротекторном эффекте Fc-Elabela-21 [17].

Таким образом, нейропротекторный эффект апелина-13 сопровождается стимуляцией PI3-киназы, ERK1/2, AMPK и ингибированием GSK-3 β . Кардиопротекторный эффект апелинов связан со стимуляцией PI3-киназы, Akt, ERK1/2, NOS, SOD, глутатионпероксидазы, ММП, EGFR, киназы Src, митоКАТФ-канала, ГЦ, ФЛС, ПКС, Na⁺/H⁺-обменника, Na⁺/Ca²⁺-обменника и с закрытием пор МРТ. Ренопротекторный эффект аналога элабела связан с активацией PI3-киназы и Akt (см. рис. 2).

Часть 7. Синтетические аналоги апелинов

Известно, что эндогенные агонисты апелиновых рецепторов имеют короткий период полувыведения. Период полуэлиминации апелина-13 в крови у крыс равен 2,3 мин [55], а при внутривенном введении – 30 мин [36]. Период полувыведения Pyl1-апелина-13 составляет около 24 мин в плазме крыс *in vitro* [56]. Сообщалось, что эндогенные пептиды элабела-32, апелин-13 и Pyl1-апелин-13 проявляли долгосрочный кардиопротекторный эффект при хроническом ежедневном однократном введении у животных с ИМ или перегрузкой давлением [57, 58]. Этот эффект удивителен, если учесть короткий период полуэлиминации этих пептидов. Очевидно, что энзимостойчивые аналоги апелина с длительным периодом полувыведения могут стать новыми препаратами для лечения ОИМ, инсульта, инфаркта легкого и инфаркта кишечника.

Сообщают о синтезе стабильных аналогов апелина длительного действия (Lys8GluPAL)амид апелина-13 и pGlu(Lys8GluPAL)амид апелина-13 [59]. Введение этих пептидов в течение 28 дней снижало уровень глюкозы в плазме крови, уменьшало потребление пищи и массу тела; эти пептиды повышали уровень инсулина в плазме [59]. Сообщалось о синтезе аналога апелина-13, с периодом полувыведения *in vivo* 3,7 ч [60]. Период полувыведения *in vivo* синтетического аналога элабелы Fc-Elabela-21 у мышей составлял около 44 ч [17]. Вместе с тем следует отметить, что исследования кардиопротекторных, нейропротекторных, ренопротекторных, пульмопротектор-

ных эффектов синтетических аналогов апелинов до настоящего времени не проводили.

Заключение

Результаты исследований, приведенные в настоящем обзоре, показали, что апелины могут повышать толерантность органов (мозга, сердца, почек, легких) к И/Р. Хорошо изучены нейропротекторные и кардиопротекторные эффекты апелинов.

Анализ данных показал, что интрацеребровентрикулярное введение апелина-13 предотвращает появление ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга. В этом эффекте апелина-13 участвует PI3-киназа. Неясна роль других киназ, апелинового рецептора, КАТФ-каналов и МРТ пор в нейропротекторном эффекте апелина-13. Маловероятно, что апелин-13 может повышать толерантность мозга к И/Р после внутривенной инъекции, потому что это большая водорастворимая молекула с коротким периодом полувыведения. Однако большие водорастворимые молекулы могут проникать через ГЭБ, если они имеют длительный период полувыведения – более 6 ч. Можно предположить, что синтетические аналоги апелина-13 с длительным периодом полувыведения также могут проникать через ГЭБ и проявлять нейропротекторный эффект.

Апелины могут повышать толерантность сердца к И/Р как *in vivo*, так и *in vitro*. Этот эффект сопровождается активацией аутофагии, а также ингибированием апоптоза. Кардиопротекторный эффект апелинов снижается или исчезает при повышении их концентрации. Не ясно, является ли это результатом присутствия примесей пептидов или следствием взаимодействия апелинов с другим рецептором (неапелиновым рецептором).

Нейропротекторный эффект апелина-13 при И/Р головного мозга связан с активацией PI3-киназы, ERK1/2, AMPK и ингибированием GSK-3 β . Кардиопротекторный эффект апелинов связан с закрытием МРТ пор, ингибированием GSK-3 β и активацией следующих ферментов: ММП, Akt, ERK1/2, NOS, SOD, PI3-киназы, ГЦ, глутатионпероксидазы, EGFR, Src-киназы, гуантилатциклазы, ПЛК, ПКС. Na⁺/H⁺-обменник, Na⁺/Ca²⁺-обменник и митоКАТФ-каналы участвуют в апелин-индуцированной кардиопротекции.

Благодарности

Авторы выражают благодарность А.Л. Маслову за информационную поддержку.

Литература / References

1. Hage A., Stevens L.M., Ouzounian M., Chung J., El-Hamamsy I., Chauvette V. et al. Impact of brain protection strategies on mortality and stroke in patients undergoing aortic arch repair with hypothermic circulatory arrest: evidence from the Canadian Thoracic Aortic Collaborative. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2020;58(1):95–103. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa023.
2. Ya'qoub L., Gad M., Saad A.M., Elgendy I.Y., Mahmoud A.N. National trends of utilization and readmission rates with intravascular ultrasound use for ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2021;98(1):1–9. DOI: 10.1002/ccd.29524.
3. Lio K.U., O'Corragain O., Bashir R., Brosnahan S., Cohen G., Lakhter V. et al. Clinical outcomes and factors associated with pulmonary infarction following acute pulmonary embolism: a retrospective observational study at a US academic centre. *BMJ Open.* 2022;12(12):e067579. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-067579.
4. Swinarska J.T., Stratta R.J., Rogers J., Chang A., Farney A.C., Orlando G. et al. Early graft loss after deceased-donor kidney transplantation: What are the consequences? *J. Am. Coll. Surg.* 2021;232(4):493–502. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.12.005.
5. O'Dowd B.F., Heiber M., Chan A., Heng H.H., Tsui L.C., Kennedy J.L. et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene.* 1993;136(1–2):355–360. DOI: 10.1016/0378-1119(93)90495-o.
6. Tatemoto K., Hosoya M., Habata Y., Fujii R., Kakegawa T., Zou M.X. et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998;251(2):471–476. DOI: 10.1006/bbr.1998.9489.
7. Hu G., Wang Z., Zhang R., Sun W., Chen X. The role of apelin/apelin receptor in energy metabolism and water homeostasis: A comprehensive narrative review. *Front. Physiol.* 2021;12:632886. DOI: 10.3389/fphys.2021.632886.
8. Chng S.C., Ho L., Tian J., Reversade B. ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. *Dev. Cell.* 2013;27(6):672–680. DOI: 10.1016/j.devcel.2013.11.002.
9. Perjés Á., Skoumal R., Tenhunen O., Kónyi A., Simon M., Horváth I.G. et al. Apelin increases cardiac contractility via protein kinase C ϵ - and ex-

- tracellular signal-regulated kinase-dependent mechanisms. *PLoS One*. 2014;9(4):e93473. DOI: 10.1371/journal.pone.0093473.
10. Kawamata Y., Habata Y., Fukusumi S., Hosoya M., Fujii R., Hinuma S. et al. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochim. Biophys. Acta*. 2001;1538(2–3):162–171. DOI: 10.1016/S0167-4889(00)00143-9.
 11. Than A., He H.L., Chua S.H., Xu D., Sun L., Leow M.K. et al. Apelin enhances brown adipogenesis and browning of white adipocytes. *J. Biol. Chem*. 2015;290(23):14679–14691. DOI: 10.1074/jbc.M115.643817.
 12. Sekerci R., Acar N., Tepekoy F., Ustunel I., Keles-Celik N. Apelin/APJ expression in the heart and kidneys of hypertensive rats. *Acta. Histochem*. 2018;120(3):196–204. DOI: 10.1016/j.acthis.2018.01.007.
 13. Chen M.M., Ashley E.A., Deng D.X., Tsalenko A., Deng A., Tabibiazar R. et al. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation*. 2003;108(12):1432–1439. DOI: 10.1161/01.CIR.0000091235.94914.75.
 14. Bircan B., Çakır M., Kırbağ S., Gül H.F. Effect of apelin hormone on renal ischemia-reperfusion induced oxidative damage in rats. *Ren. Fail*. 2016;38(7):1122–1128. DOI:10.1080/0886022X.2016.1184957.
 15. Gholampour F., Bagheri A., Barati A., Masoudi R., Owji S.M. Remote ischemic preconditioning modulates apelin expression after renal ischemia-reperfusion injury. *J. Surg. Res*. 2020;247:429–437. DOI: 10.1016/j.jss.2019.09.063.
 16. Zhang X., Zhu Y., Zhou Y., Fei B. Activation of Nrf2 signaling by apelin attenuates renal ischemia reperfusion injury in diabetic rats. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2020;13:2169–2177. DOI: 10.2147/DMSO.S246743.
 17. Xu F., Wu M., Lu X., Zhang H., Shi L., Xi Y. et al. Effect of Fc-Elabela-21 on renal ischemia/reperfusion injury in mice: Mediation of anti-apoptotic effect via Akt phosphorylation. *Peptides*. 2022;147:170682. DOI: 10.1016/j.peptides.2021.170682.
 18. Fan X.F., Xue F., Zhang Y.Q., Xing X.P., Liu H., Mao S.Z. et al. The Apelin-APJ axis is an endogenous counterinjury mechanism in experimental acute lung injury. *Chest*. 2015;147(4):969–978. DOI: 10.1378/chest.14-1426.
 19. Xia F., Chen H., Jin Z., Fu Z. Apelin-13 protects the lungs from ischemia-reperfusion injury by attenuating inflammatory and oxidative stress. *Hum. Exp. Toxicol*. 2021;40(4):685–694. DOI: 10.1177/0960327120961436.
 20. Wu F., Qiu J., Fan Y., Zhang Q., Cheng B., Wu Y. et al. Apelin-13 attenuates ER stress-mediated neuronal apoptosis by activating Gq/Gq₃-CCK2 signaling in ischemic stroke. *Exp. Neurol*. 2018;302:136–144. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.01.006.
 21. Xin Q., Cheng B., Pan Y., Liu H., Yang C., Chen J. et al. Neuroprotective effects of apelin-13 on experimental ischemic stroke through suppression of inflammation. *Peptides*. 2015;63:55–62. DOI: 10.1016/j.peptides.2014.09.016.
 22. Duan J., Cui J., Yang Z., Guo C., Cao J., Xi M. et al. Neuroprotective effect of Apelin 13 on ischemic stroke by activating AMPK/GSK-3β/Nrf2 signaling. *J. Neuroinflammation*. 2019;16(1):24. DOI: 10.1186/s12974-019-1406-7.
 23. Liu D.R., Hu W., Chen G.Z. Apelin-12 exerts neuroprotective effect against ischemia-reperfusion injury by inhibiting JNK and P38MAPK signaling pathway in mouse. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2018;22(12):3888–3895. DOI: 10.26355/eurrev_201806_15273.
 24. Chu H., Yang X., Huang C., Gao Z., Tang Y., Dong Q. Apelin-13 protects against ischemic blood-brain barrier damage through the effects of Aquaporin-4. *Cerebrovasc. Dis*. 2017;44(1–2):10–25. DOI: 10.1159/000460261.
 25. Zhang R., Wu F., Cheng B., Wang C., Bai B., Chen J. Apelin-13 prevents the effects of oxygen-glucose deprivation/reperfusion on bEnd.3 cells by inhibiting AKT-mTOR signaling. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2023;248(2):146–156. DOI: 10.1177/15353702221139186
 26. Mughal A., Sun C., O'Rourke S.T. Activation of large conductance, calcium-activated potassium channels by nitric oxide mediates apelin-induced relaxation of isolated rat coronary arteries. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2018;366(2):265–273. DOI: 10.1124/jpet.118.248682.
 27. Dönmez Y., Acele A. Increased Elabela levels in the acute ST segment elevation myocardial infarction patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(43):e17645. DOI: 10.1097/MD.00000000000017645.
 28. Sans-Roselló J., Casals G., Rossello X., González de la Presa B., Vila M., Duran-Cambra A. et al. Prognostic value of plasma apelin concentrations at admission in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Clin. Biochem*. 2017;50(6):279–284. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.11.018.
 29. Wang C., Du J.F., Wu F., Wang H.C. Apelin decreases the SR Ca²⁺ content but enhances the amplitude of [Ca²⁺]_i transient and contractions during twitches in isolated rat cardiac myocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2008;294(6):H2540–H2546. DOI: 10.1152/ajpheart.00046.2008.
 30. Wang C., Liu N., Luan R., Li Y., Wang D., Zou W. et al. Apelin protects sarcoplasmic reticulum function and cardiac performance in ischaemia-reperfusion by attenuating oxidation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and ryanodine receptor. *Cardiovasc. Res*. 2013;100(1):114–124. DOI: 10.1093/cvr/cvt160.
 31. Rostamzadeh F., Najafipour H., Yeganeh-Hajahmadi M., Esmaeili-Mahani S., Joukar S., Iranpour M. Heterodimerization of apelin and opioid receptors and cardiac inotropic and lusitropic effects of apelin in 2K1C hypertension: Role of pERK1/2 and PKC. *Life Sci*. 2017;191:24–33. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.09.044.
 32. Simpkin J.C., Yellon D.M., Davidson S.M., Lim S.Y., Wynne A.M., Smith C.C. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemia-reperfusion injury. *Basic Res. Cardiol*. 2007;102(6):518–528. DOI: 10.1007/s00395-007-0671-2.
 33. Писаренко О.И., Шульженко В.С., Пелогейкина Ю.А., Студнева И.М., Кхатри Д.Н., Беспалова Ж.Д. и др. Влияние экзогенного апелина-12 на функциональное и метаболическое восстановление изолированного сердца крысы после ишемии. *Кардиология*. 2010;50(10):44–49. Pisarenko O.I., Shulzhenko V.S., Pelogeykina Ju.A., Studneva I.M., Kkhatri D.N., Bepalova Zh.D. et al. Effects of exogenous apelin-12 on functional and metabolic recovery of isolated rat heart after ischemia. *Kardiologija*. 2010;50(10):44–49. (In Russ.).
 34. Писаренко О.И., Серебрякова Л.И., Пелогейкина Ю.А., Студнева И.М., Кхатри Д.Н., Цкитишвили О.В. и др. Уменьшение реперфузионного повреждения сердца *in vivo* с помощью пептида апелина-12 у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011;152(7):79–82. Pisarenko O.I., Serebryakova L.I., Pelogeykina Y.A., Studneva I.M., Kkhatri D.N., Tskitishvili O.V. et al. *In vivo* reduction of reperfusion injury to the heart with apelin-12 peptide in rats. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2011;152(7):79–82. (In Russ.). DOI: 10.1007/s10517-011-1459-9.
 35. Писаренко О.И., Серебрякова Л.И., Пелогейкина Ю.А., Студнева И.М., Кхатри Д.Н., Цкитишвили О.В. и др. Участие NO-зависимых механизмов действия апелина в защите миокарда от ишемического/реперфузионного повреждения. *Кардиология*. 2012;52(2):52–58. Pisarenko O.I., Serebriakova L.I., Pelogeykina Ju.A., Studneva I.M., Kkhatri D.N., Tskitishvili O.V. et al. Involvement of NO-dependent mechanisms of apelin action in myocardial protection against ischemia/reperfusion damage. *Kardiologija*. 2012;52(2):52–58. (In Russ.).
 36. Abbasloo E., Najafipour H., Vakili A. Chronic treatment with apelin, losartan and their combination reduces myocardial infarct size and improves cardiac mechanical function. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2020;47(3):393–402. DOI: 10.1111/1440-1681.13195.
 37. Pisarenko O.I., Shulzhenko V.S., Pelogeykina Y.A., Studneva I.V. Enhancement of crystalloid cardioplegic protection by structural analogs of apelin-12. *J. Surg. Res*. 2015;194(1):18–24. DOI: 10.1016/j.jss.2014.11.007.
 38. Писаренко О.И., Беспалова О.И., Ланкин В.З., Тимошин А.А., Серебрякова Л.И., Шульженко В.С. и др. Антиоксидантные свойства апелина-12 и его структурного аналога при экспериментальной ишемии и реперфузии. *Кардиология*. 2013;53(5):61–67. Pisarenko O.I., Bepalova Zh.D., Lankin V.Z., Timoshin A.A., Serebriakova L.I., Shul'zhenko V.S. et al. Antioxidant properties of apelin-12 and its structural analogue in experimental ischemia and reperfusion. *Kardiologija*. 2013;53(5):61–67. (In Russ.).
 39. Pisarenko O., Shulzhenko V., Studneva I., Pelogeykina Y., Timoshin A., Anesia R. et al. Structural apelin analogues: mitochondrial ROS inhibition and cardiometabolic protection in myocardial ischaemia reperfusion injury. *Br. J. Pharmacol*. 2015;172(12):2933–2945. DOI: 10.1111/bph.13038.
 40. Tao J., Zhu W., Li Y., Xin P., Li J., Liu M. et al. Apelin-13 protects the heart against ischemia-reperfusion injury through inhibition of ER-dependent apoptotic pathways in a time-dependent fashion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2011;301(4):H1471–H1486. DOI: 10.1152/ajpheart.00097.2011.
 41. Yu P., Ma S., Dai X., Cao F. Elabela alleviates myocardial ischemia reperfusion-induced apoptosis, fibrosis and mitochondrial dysfunction through PI3K/AKT signaling. *Am. J. Transl. Res*. 2020;12(8):4467–4477.
 42. Chen Y., Qiao X., Zhang L., Li X., Liu Q. Apelin-13 regulates angiotensin II-induced Cx43 downregulation and autophagy via the AMPK/mTOR signaling pathway in HL-1 cells. *Physiol. Res*. 2020;69(5):813–822. DOI: 10.33549/physiolres.934488.
 43. Hou X., Zeng H., Tuo Q.H., Liao D.F., Chen J.X. Apelin gene therapy increases autophagy via activation of sirtuin 3 in diabetic heart. *Diabetes Res. (Fairfax)*. 2015;1(4):84–91. DOI: 10.17140/DROJ-1-115.

44. Wang W., McKinnie S.M., Patel V.B., Haddad G., Wang Z., Zhabeyev P. et al. Loss of apelin exacerbates myocardial infarction adverse remodeling and ischemia-reperfusion injury: therapeutic potential of synthetic apelin analogues. *J. Am. Heart Assoc.* 2013;2(4):e000249. DOI: 10.1161/JAHA.113.000249.
45. Masri B., Morin N., Pedeberrade L., Knibiehler B., Audigier Y. The apelin receptor is coupled to Gi1 or Gi2 protein and is differentially desensitized by apelin fragments. *J. Biol. Chem.* 2006;281(27):18317–18326. DOI: 10.1074/jbc.M600606200.
46. Bai B., Cai X., Jiang Y., Karteris E., Chen J. Heterodimerization of apelin receptor and neurotensin receptor 1 induces phosphorylation of ERK(1/2) and cell proliferation via Gαq-mediated mechanism. *J. Cell. Mol. Med.* 2014;18(10):2071–2081. DOI: 10.1111/jcmm.12404.
47. Chapman N.A., Dupré D.J., Rainey J.K. The apelin receptor: physiology, pathology, cell signalling, and ligand modulation of a peptide-activated class A GPCR. *Biochem. Cell. Biol.* 2014;92(6):431–440. DOI: 10.1139/bcb-2014-0072.
48. Moon M.J., Oh D.Y., Moon J.S., Kim D.K., Hwang J.I., Lee J.Y. et al. Cloning and activation of the bullfrog apelin receptor: Gi/o coupling and high affinity for [Pro¹]apelin-13. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2007;277(1–2):51–60. DOI: 10.1016/j.mce.2007.07.008.
49. Folino A., Accomasso L., Giachino C., Montarolo P.G., Losano G., Pagliaro P. et al. Apelin-induced cardioprotection against ischaemic reperfusion injury: roles of epidermal growth factor and Src. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2018;222(2):e12924. DOI: 10.1111/apha.12924.
50. Yang S., Li H., Tang L., Ge G., Ma J., Qiao Z. et al. Apelin-13 protects the heart against ischemia-reperfusion injury through the RISK-GSK-3β-mPTP pathway. *Arch. Med. Sci.* 2015;11(5):1065–1073. DOI: 10.5114/aoms.2015.54863.
51. Pisarenko O.I., Shulzhenko V.S., Studneva I.M., Serebryakova L.I., Pelogeykina Y.A., Veselova O.M. Signaling pathways of a structural analogue of apelin-12 involved in myocardial protection against ischemia/reperfusion injury. *Peptides*. 2015;73:67–76. DOI: 10.1016/j.peptides.2015.09.001.
52. Писаренко О.И., Пелогейкина Ю.А., Шульженко В.С., Студнева И.М., Беспалова З.Д., Азмук А.А. и др. Влияние ингибирования новообразования на метаболическое восстановление ишемизированного сердца крысы апелином-12. *Биомедицинская химия*. 2012;58(6):702–711.
- Pisarenko O.I., Pelogeykina Yu.A., Shulzhenko V.S., Studneva I.M., Bepalova Zh.D., Az'muko A.A. et al. The influence of inhibiting no formation on metabolic recovery of ischemic rat heart by apelin-12. *Biomed. Khim.* 2012;58(6):702–711. (In Russ.). DOI: 10.18097/pbmc20125806702.
53. Rastaldo R., Cappello S., Folino A., Berta G.N., Sprio A.E., Losano G. et al. Apelin-13 limits infarct size and improves cardiac postischemic mechanical recovery only if given after ischemia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011;300(6):H2308–H2315. DOI: 10.1152/ajpheart.01177.2010.
54. Pisarenko O.I., Lankin V.Z., Konovalova G.G., Serebryakova L.I., Shulzhenko V.S., Timoshin A.A. et al. Apelin-12 and its structural analog enhance antioxidant defense in experimental myocardial ischemia and reperfusion. *Mol. Cell. Biochem.* 2014;391(1–2):241–250. DOI: 10.1007/s11010-014-2008-4.
55. Reed A.B., Lanman B.A., Holder J.R., Yang B.H., Ma J., Humphreys S.C. et al. Half-life extension of peptidic APJ agonists by N-terminal lipid conjugation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020;30(21):127499. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127499.
56. Trần K., Murza A., Sainsily X., Coquerel D., Côté J., Belleville K. et al. A systematic exploration of macrocyclization in apelin-13: impact on binding, signaling, stability, and cardiovascular effects. *J. Med. Chem.* 2018;61(6):2266–2277. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01353.
57. Li L., Zeng H., Chen J.X. Apelin-13 increases myocardial progenitor cells and improves repair postmyocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012;303(5):H605–H618. DOI: 10.1152/ajpheart.00366.2012.
58. Azizi Y., Faghihi M., Imani A., Roghani M., Zekri A., Mobasheri M.B. et al. Post-infarct treatment with [Pyr¹]apelin-13 improves myocardial function by increasing neovascularization and overexpression of angiogenic growth factors in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2015;761:101–108. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.04.034.
59. O'Harte F.P.M., Parthasarathy V., Hogg C., Flatt P.R. Long-term treatment with acylated analogues of apelin-13 amide ameliorates diabetes and improves lipid profile of high-fat fed mice. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202350. DOI: 10.1371/journal.pone.0202350.
60. Tran K., Sainsily X., Côté J., Coquerel D., Couvineau P., Saibi S. et al. Size-Reduced Macrocyclic Analogues of [Pyr¹]apelin-13 Showing Negative Gα₁₂ Bias Still Produce Prolonged Cardiac Effects. *J. Med. Chem.* 2022;65(1):531–551. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01708.

Информация о вкладе авторов

Попов С.В. – разработка концепции статьи, сбор первичного литературного материала, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Нарыжная Н.В. – разработка концепции и структуры статьи, написание текста, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сиротина М.А. – подготовка окончательной версии текста и проверка критически важного интеллектуального содержания, создание иллюстративного материала.

Маслов Л.Н. – разработке концепции и структуры статьи, сбор первичного литературного материала, написание текста, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Мухомедзянов А.В., Курбатов Б.К., Горбунов А.С., Килин М., Крылатов А.В., Подоксен Ю.К. – разработка концепции статьи, написание текста и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Азев В.Н., Суфианова Г.З., Хлесткина М.С. – редактирование текста, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Information on author contributions

Popov S.V. – development of the article concept, collection of primary literary material, verification of the final version of the manuscript for publication.

Naryzhnaya N.V. – development of the concept and structure of the article, participation in writing the text, verification of the essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Sirotnina M. – preparation of the final version of the manuscript, verification of the essential intellectual content, creation of illustrative material.

Maslov L.N. – development of the concept and structure of the article, collection of primary literary material, participation in writing the text, verification of the essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Mukhomedyanov A.V., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Kiliin M., Krylatov A.V., Podoksenov Yu.K. – development of the article concept, writing the manuscript, and verification of the essential intellectual content.

Azev V.N., Sufianova G.Z., Khlestkina M.S. – text edition and verification of the essential intellectual content.

Сведения об авторах

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия. ORCID 0000-0002-1607-1482.
E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия. ORCID 0000-0003-2264-1928.
E-mail: natalynar@yandex.ru.

Information about the authors

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-1607-1482
E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Natalia V. Naryzhnaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-2264-1928.
E-mail: natalynar@yandex.ru.

Сиротина Мария Александровна, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия. ORCID 0000-0002-4502-0836.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия. ORCID 0000-0002-6020-1598.

E-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru.

Мухомедзянов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия. ORCID 0000-0003-1808-556X.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Курбатов Борис Константинович, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия. ORCID 0000-0001-9603-822X.

E-mail: bobersanker@gmail.com.

Горбунов Александр Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия. ORCID 0000-0002-5890-071X.

E-mail: shura.gorbunov.1982@mail.ru.

Килин Михаил, лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия. ORCID 0000-0002-4300-5763.

E-mail: Kilin112233@gmail.com.

Крылатов Андрей Владимирович, канд. мед. наук, лаборант-исследователь, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия. ORCID 0000-0003-4341-3844.

E-mail: krylatovav@mail.ru.

Подоксенов Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение анестезиологии-реанимации, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия. ORCID 0000-0002-8939-2340.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

Азев Вячеслав Николаевич, канд. хим. наук, старший научный сотрудник, руководитель Группы химии пептидов, отдел биотехнологии, филиал Института биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Пущино. ORCID 0000-0003-3275-4811.

E-mail: viatcheslav.azev@bibch.ru.

Суфианова Галина Зиновьевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1291-0661.

E-mail: sufarm@mail.ru.

Хлесткина Мария Сергеевна, ассистент кафедры фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5966-8916.

E-mail: kh_m_s@mail.ru.

 **Нарыжная Наталья Владимировна**, e-mail: natalynar@yandex.ru.

Maria A. Sirotina, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-4502-0836.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-6020-1598.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

Alexander V. Mukhomedzyanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1808-556X.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Boris K. Kurbatov, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-9603-822X.

E-mail: bobersanker@gmail.com.

Alexandr S. Gorbunov, Cand. Sci. (Med), Senior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-5890-071X.

E-mail: shura.gorbunov.1982@mail.ru.

Mikhail Kilin, Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-4300-5763.

E-mail: Kilin112233@gmail.com.

Andrey V. Krylatov, Cand. Sci. (Med), Research Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-4341-3844.

E-mail: krylatovav@mail.ru.

Yury K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-8939-2340.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

Viatcheslav N. Azev, Dr. Sci. (Chem.), Senior Research Scientist, Head of the Group of Peptide Chemistry, Department of biotechnology, Branch of Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, The Russian Academy of Sciences, Pushchino. ORCID 0000-0003-3275-4811.

E-mail: viatcheslav.azev@bibch.ru.

Galina Z. Sufianova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University. ORCID 0000-0003-1291-0661.

E-mail: sufarm@mail.ru.

Maria S. Khlestkina, Assistant Professor, Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University. ORCID 0000-0002-5966-8916.

E-mail: kh_m_s@mail.ru.

 **Natalia V. Naryzhnaya**, e-mail: natalynar@yandex.ru.

Received April 14, 2023

Поступила 14.04.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-40-45>
УДК 616.12-008.313.2-089.819.1-089.168-089.17

Определение роли лабораторных маркеров в прогнозировании эффективности катетерного лечения фибрилляции предсердий: обзор литературы

А.А. Абдуллаева, Н.Р. Арипова, П.Д. Злобина, М.С. Харлап, К.В. Давтян

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации,
101990, Российская Федерация, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца среди взрослого населения. Известно множество вероятных причин возникновения ФП: структурные заболевания сердца, воспалительные и аутоиммунные заболевания, ожирение, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, обструктивное апноэ сна, пожилой возраст. Эктопическая активность муфт из легочных вен лежит в патогенезе пароксизмальной и персистирующей форм ФП. Доказана роль и самой ФП в запуске воспалительного процесса в миокарде предсердия. Несмотря на большое количество существующих данных, продолжают вести поиски причин развития ФП. Ранее ФП считалась исходом длительного гемодинамического стресса, артериальной гипертензии и клапанной болезни сердца. В последнее время взгляды на патогенез ФП изменились, поскольку все чаще встречаются пациенты с метаболическими заболеваниями, без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и дилатации ЛЖ, но с нарушениями структуры и функции предсердий, наиболее часто левого предсердия (ЛП). Активно проводятся поиски лабораторных маркеров для определения групп пациентов, наиболее подверженных развитию ФП. Определение причины развития ФП и патогенеза у каждого больного является важным для подбора терапии и определения тактики лечения. В настоящее время ведется поиск лабораторных маркеров, которые могут быть ассоциированы с манифестацией ФП, атриопатией, эффективностью / неэффективностью катетерного лечения ФП. Был проведен анализ клинических исследований на основе статей, индексируемых в базах данных Scopus, ВАК, Российском индексе научного цитирования, PubMed, Web of Science.

Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, катетерное лечение фибрилляции предсердий, лабораторные маркеры эффективности катетерного лечения, криобаллонная изоляция устьев легочных вен, прогнозирование эффективности катетерного лечения фибрилляции предсердий, патогенез фибрилляции предсердий, атриопатия.

Конфликт интересов:

авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности:

никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования:

Абдуллаева А.А., Арипова Н.Р., Злобина П.Д., Харлап М.С., Давтян К.В. Определение роли лабораторных маркеров в прогнозировании эффективности катетерного лечения фибрилляции предсердий: обзор литературы. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(4):40–45. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-40-45>.

The role of laboratory markers in predicting the effectiveness of catheter treatment for atrial fibrillation: a literature review

Aishat A. Abdullaeva, Nazira R. Aripova, Polina D. Zlobina, Maria S. Kharlap, Karapet V. Davtyan

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 10, Build. 3, Petroverigsky per., Moscow, 101990, Russian Federation

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia among the adult population. There are many possible causes of AF: structural heart disease, inflammatory and autoimmune diseases, obesity, alcohol abuse, diabetes mellitus, obstructive sleep apnea and old age. The ectopic activity of pulmonary vein couplings lies in the pathogenesis of paroxysmal and persistent forms of AF. The role of AF itself in triggering the inflammatory process in the atrium myocardium has also been proven. Despite the large amount of existing data, the search for the causes of AF continues. Previously, AF was considered the outcome of prolonged hemodynamic stress, arterial hypertension and valvular heart disease. Recently, views on the pathogenesis of AF have changed, since patients with metabolic diseases, without hypertrophy and dilatation of the left ventricle, but with disturbances in the structure and function of the atria, most often the left atrium, are increasingly encountered. There is an active search for laboratory markers to identify groups of patients most susceptible to developing AF. Determining the cause of atrial fibrillation and pathogenesis in each patient is important for selecting therapy and determining treatment tactics. Currently, a search is underway for laboratory markers that may be associated with the manifestation of atrial fibrillation, with atrioopathy, and the effectiveness/ineffectiveness of catheter treatment for atrial fibrillation. An analysis of clinical studies was carried out based on articles indexed in the Scopus, VAK, Russian Science Citation Index, PubMed, and Web of Science databases.

Keywords:	atrial fibrillation, catheter treatment for atrial fibrillation, laboratory markers of the effectiveness of catheter treatment, cryoballoon isolation of the pulmonary vein ostia, prediction of the effectiveness of catheter treatment of atrial fibrillation, pathogenesis of atrial fibrillation, atrioopathy.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Aishat A. Abdullaeva, Nazira R. Aripova, Polina D. Zlobina, Maria S. Kharlap, Karapet V. Davtyan. The role of laboratory markers in predicting the effectiveness of catheter treatment for atrial fibrillation: a review of the literature. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):40–45. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-40-45 .

Актуальность

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца, регистрирующееся у 2–4% взрослого населения, согласно статистике. [1]. В настоящее время известно множество вероятных причин возникновения ФП: структурные заболевания сердца, воспалительные и аутоиммунные заболевания, ожирение, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, обструктивное апноэ сна, пожилой возраст. Также доказано, что эктопическая активность муфт из легочных вен лежит в патогенезе пароксизмальной и персистирующей форм ФП [2]. Несмотря на большое количество существующих данных, продолжают вести поиски причин развития ФП, «субстрата», предрасполагающих факторов для ее возникновения. Доказана роль и самой ФП в запуске воспалительного процесса в миокарде предсердия, вероятно, предрасполагающая к дальнейшему прогрессированию заболевания по принципу порочного круга

«ФП порождает ФП» [3]. У пациентов с ФП повышаются уровни С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли α и интерлейкинов. Воспалительные цитокины могут влиять на функцию ионных каналов и кальциевый гомеостаз. Фактор некроза опухоли нарушает регуляцию Ca^{2+} , в результате чего индуцируется эктопическая активность из легочных вен, а также опосредованно через активацию TGF- β 1 и увеличение секреции металлопротеиназ происходит стимуляция фиброза предсердий. СРБ повышается из-за повреждения миоцитов. Воспаление способствует не только манифестации ФП, но и склонности к тромбообразованию и тромбозэмболическим осложнениям [4].

Новые взгляды на патогенез фибрилляции предсердий

Ранее ФП считалась исходом длительного гемодинамического стресса, артериальной гипертензии и клапанной болезни сердца. В последнее время взгляды на

патогенез ФП изменились, поскольку все чаще встречаются пациенты с метаболическими заболеваниями, без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и дилатации ЛЖ, но с нарушениями структуры и функции предсердий, наиболее часто левого предсердия (ЛП), что является индикатором атриопатии. У таких пациентов отмечается увеличение и фиброз ЛП. Данные лабораторных и инструментальных методов исследования демонстрируют более выраженный фиброз у пациентов с персистирующей формой ФП по сравнению с пароксизмальной, а также то, что стабилизация ритма не может остановить прогрессирование фиброза. В совокупности это позволяет предположить, что изменения субстрата предсердий являются не только следствием аритмии [4]. Определение вероятной причины развития ФП и патогенеза у каждого больного является важным для подбора терапии и определения тактики ведения пациента. В настоящее время ведутся попытки поиска лабораторных маркеров, которые могут быть ассоциированы с манифестацией ФП, атриопатией, эффективностью / неэффективностью катетерного лечения ФП.

Значение предсердий в работе сердца

Предсердия играют большую роль в обеспечении функции сердца. В них находятся клетки-водители ритма и важные структуры проводящей системы сердца [5]. Основная роль ЛП заключается в модуляции наполнения ЛЖ [6]. Предсердия являются объемным резервуаром, секретируют предсердный и мозговой натрийуретические пептиды (ANP и BNP), которые регулируют гомеостаз. Основным стимулом для секреции сердечного NT-proBNP является миокардиальное растяжение [7]. Среди взрослого населения повышенный уровень NT-proBNP является фактором риска развития ФП даже при отсутствии каких-либо других факторов риска и эхокардиографических параметров [8].

Поиск лабораторных маркеров, ассоциированных с развитием ФП и атриопатии

В настоящее время активно проводятся поиски лабораторных маркеров для определения групп пациентов, наиболее подверженных развитию ФП. В литературе высказываются предположения о том, что ФП является клиническим проявлением предсердной кардиомиопатии, которая недостаточно хорошо диагностируется из-за отсутствия достоверных лабораторных маркеров [5], дороговизны и труднодоступности методов инструментальной диагностики. Термины «атриопатия», «предсердная кардиомиопатия» в последние десятилетия часто упоминаются в литературе, так как обсуждается, что наличие изолированного заболевания предсердий может являться причиной предсердных аритмий [4]. Предсердную кардиомиопатию определяют как совокупность структурных, сократительных и электрофизиологических изменений в предсердиях, в результате которых могут быть индуцированы нарушения ритма (чаще ФП) и другие клинические проявления [10].

В настоящее время нет четкой единой классификации атриопатии. Существует гистопатологическая классификация EHRAS (EHRA/HRS/APHR/SOLAECE), подразделяющаяся на 4 класса: (I) изменения в кардиомиоцитах, (II) фиброз, (III) фиброз и патология кардиомиоцитов, (IV) преимущественно неколлагеновая инфильтрация (с изменениями кардиомиоцитов или без них). Данная

классификация может помочь описать патологические изменения, полученные при биопсии, и соотнести их с полученными при визуализации результатами. Обсуждается, что это может помочь в выборе правильной тактики лечения ФП [5]. Однако клинических маркеров определения патогистологической фазы атриопатии все еще не существует.

Исследования, в которых изучается связь ФП и биомаркеров, исходы лечения ФП у пациентов с повышенными уровнями биомаркеров, ассоциированных с ФП и атриопатией

С 2023 г. ведется международное, мультицентровое исследование MAESTRIA, задачей которого является регистрация и анализ важных параметров у пациентов с ФП (электрокардиография, данные эхокардиографии (ЭхоКГ), компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии сердца и биомаркеры), которые могут быть в будущем использованы клиницистами для диагностики предсердной кардиомиопатии [9]. Известно, что в Национальном медицинском исследовательском центре терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2021 г. исследуются специфические биомаркеры у пациентов с ФП, которым проводится интервенционное лечение. По результатам исследования был выявлен морфологический признак активности воспаления, ассоциированный с развитием не-венозависимой ФП – отек интерстиция. В ходе работы было доказано, что повышенные уровни NT-proBNP у пациентов до криобаллонной изоляции устьев легочных вен прогнозируют потенциально более низкую эффективность вмешательства [10]. По данным других авторов [8], наличие связи между уровнем натрийуретических пептидов и вероятностью удержания синусового ритма после успешной кардиоверсии является спорным и неизученным фактором.

В литературе есть данные об оценке клинической значимости уровней натрийуретических пептидов у пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) без симптомов сердечной недостаточности и у пациентов с персистирующей формой ФП. В одном из исследований оценивалась возможность предугадать вероятность успешного восстановления синусового ритма методом электроимпульсной терапии (ЭИТ) по уровню пептидов в крови. Средняя продолжительность пароксизма у пациентов, включенных в исследование, составляла 12 нед. Образцы крови брали за 24 ч до ЭИТ и через 24 ч после ЭИТ. Исходные уровни NT-proBNP и BNP были повышены у пациентов с персистирующей формой ФП ($290,9 \pm 257,2$ и $148,4 \pm 111,4$ пг/мл соответственно) по сравнению с контрольной группой без ФП ($47,8 \pm 80,6$ пг/мл). Уровень BNP в плазме снизился через 24 ч после кардиоверсии ($148,4 \pm 111,4$ до $106,4 \pm 74,7$ пг/мл; $p = 0,0045$), в то время как уровень NT-proBNP не уменьшился ($290,9 \pm 257,2$ до $262,7 \pm 185,6$ пг/мл). В течение 18 мес. наблюдения у 21 пациента (49%) сохранялся синусовый ритм. Таким образом, в данном исследовании ни исходный уровень BNP в плазме, ни уровень NT-proBNP не предсказывали долгосрочное сохранение синусового ритма [11].

В другом исследовании изучались уровни ANP и NT-proBNP у пациентов с изолированной ФП. Было выявлено значительное повышение уровня NT-pro-BNP в плазме у данных пациентов. Данное повышение регистрировалось и у пациентов с синусовым ритмом. При этом уро-

вень pro-ANP не был повышенным. Полученные результаты позволили предположить, что повышенный уровень NT-proBNP и нормальный уровень pro-ANP могут быть ассоциированы с изолированной ФП и быть маркерами предрасположенности к данной аритмии. В исследование были включены 158 пациентов с изолированной ФП. Восемь пациентов, у которых после начала исследования развилось структурное заболевание сердца, были исключены. У оставшихся 130 пациентов была пароксизмальная форма ФП, у 20 – персистирующая форма ФП. У 111 из 130 пациентов был синусовый ритм, у 8 – ФП, у 7 человек – трепетания предсердий, у оставшихся 4 – искусственный / иной ритм. Уровни NT-proBNP были значительно повышены у пациентов с изолированной ФП по сравнению с группой контроля (166 vs. 133 фмоль/мл, $p = 0,0003$). Уровень NT-proBNP у пациентов с персистирующей ФП был намного выше, чем у пациентов с пароксизмальной ФП (189 vs. 157 фмоль/мл, $p = 0,0015$). Не было значимых различий в уровнях pro-ANP между пациентами с изолированной ФП и здоровой группой пациентов [12].

В 2011 г. проводилось исследование, в котором сравнивались уровни NT-proBNP до и после кардиоверсии (отмечалось снижение с 529 (157–1763) до 318 (98–870) пг/мл, $p < 0,0001$). Уровень NT-proBNP после восстановления ритма снижался преимущественно у пациентов с продолжительностью пароксизма более 8 ч (с 1289 (338–2103) до 410 (169–905) пг/мл, $p < 0,001$). У тех пациентов, у которых пароксизм длился менее 8 ч, не было выявлено выраженных отличий в уровнях пептидов: с 274 (137–2300) до 286 (82–1440), $p = NS$ [13].

Вероятными механизмами повышения уровней натрийуретических пептидов являются большая частота сокращения предсердных миоцитов и локальное воспаление в предсердиях. Неизвестно, насколько быстро повышается уровень NT-proBNP после начала ФП. Есть данные о том, что BNP повышается через 4 ч после начала пароксизма [14].

В 2022 г. проводилось исследование, в котором была попытка определить влияние увеличения размера ЛП на секрецию NT-proBNP у пациентов с ФП. Исследователи сравнивали пациентов с ФП и нормальным размером предсердий с пациентами без ФП в анамнезе и отсутствием структурных изменений. Они обнаружили, что показатели NT-proBNP в группе пациентов с ФП статистически выше ($p < 0,001$) [7]. Трудно с точностью определить, являются ли структурные изменения предсердий первичными или вторичными по отношению к увеличению предсердий. Потеря возможности предсердного натрийуретического пептида подавлять гипертрофию кардиомиоцитов может стать причиной дилатации предсердий [4].

В литературе описаны группы пациентов, у которых может априори быть повышенным уровень NT-proBNP, помимо больных с ФП. В первую очередь, это пациенты с острой и хронической сердечной недостаточностью как с сохраненной, так и со сниженной ФВ. Важно учитывать, что с возрастом уровни BNP / NT-proBNP пропорционально увеличиваются. Ожирение и инфаркт миокарда в анамнезе ассоциированы с более низким уровнем NT-proBNP / BNP ratio [15].

По результатам исследований, проведенных в Национальном медицинском исследовательском центре терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, были получены

схожие с мировыми данными показатели – у пациентов с ФП уровень NT-proBNP повышен; появилось предположение о том, что уровень NT-proBNP может являться маркером степени атриопатии. То, насколько выраженной является эта связь, остается недоизученным вопросом и требует дальнейших исследований.

P.S. Cunha и соавт. выявили комбинацию циркулирующих биомаркеров, ассоциированных с рецидивом ФП после катетерного лечения. По их данным, ST2 (маркер миокардиального стресса ST2, или стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, являющийся маркером фиброза, гипертрофии, ремоделирования сердца) [16, 17] может быть биомаркером, который поможет предсказать вероятность рецидива ФП после абляции, выявить лиц с фиброзом высокой степени, у которых операция будет менее эффективной. Уровень ST2, по результатам исследования, чаще был повышен у лиц с персистирующей симптомной ФП и снижался после абляции. Также описывается галектин-3 как маркер фиброза миокарда, который может быть вовлечен в процесс ремоделирования предсердий и манифест ФП. Уровень данного маркера повышен у лиц с пароксизмальной / персистирующей формой ФП. Высокий уровень галектина-3 может быть ассоциирован с рецидивом ФП после операции [17].

Системный воспалительный процесс и повышенная секреция провоспалительных адипоцитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин 1- β , интерлейкин-6) также могут вносить вклад в прогрессирование фиброза предсердий и исходы лечения ФП [18].

C. Zou и соавт. изучали роль уровня анти-M2 антител до операции в оценке вероятности рецидива ФП после абляции в группе 76 пациентов с ФП (как с пароксизмальной, так и с персистирующей формами) с сохраненной ФВ. У пациентов с ФП уровень анти-M2 антител был выше, чем у пациентов с синусовым ритмом. Самый высокий уровень анти-M2 антител регистрировался у пациентов с персистирующей формой ФП. Пациентов наблюдали в течение года после операции [19]. Было доказано, что предоперационный уровень анти-M2 был независимым предиктором рецидива ФП после абляции и то, что высокий уровень данных антител у лиц с ФП является маркером фиброза ЛП [20].

Т.П. Гизатулина и соавт. разработали метод прогнозирования площади низковольтажных зон (НВЗ) в ЛП, которая может быть связана с минимальной и максимальной ожидаемой результативностью первичной радиочастотной абляции (РЧА), у пациентов с неклапанной ФП с использованием неинвазивных маркеров. В продольное одноцентровое исследование были включены 150 пациентов с симптомной неклапанной ФП в возрасте от 20 до 72 лет (медиана – 59,0 [51,0; 64,0]), из них 63 женщины (42%), госпитализированных для первичной РЧА. 119 человек (79,3%) имели пароксизмальную и 31 – персистирующую формы ФП. Пациентам до операции проводилось общеклиническое исследование, чреспищеводная ЭхоКГ и ЭхоКГ, определение в крови уровня NT-proBNP, фактора дифференцировки роста 15 (GDF-15, пг/мл). С целью определения НВЗ перед РЧА проводилось электроанатомическое картирование на синусовом ритме. Площадь НВЗ варьировала от 0 до 95,3%, медиана – 13,7% [5,1; 30,9]. Обратила на себя внимание связь площади НВЗ с возрастом, наличием и тяжестью хронической сердечной недостаточности, персистирующей ФП, ≥ 3 баллов по шкале CHA2 DS2 -VASc, увеличением объема ЛП, ГЛЖ, увели-

чением NT-proBNP и GDF-15. (возраст > 60 лет, NT-proBNP >125 пг/мл, GDF-15 >840 пг/мл, персистирующая ФП, ГЛЖ, ФВ ЛЖ ≤ 60%, индекс объема ЛП ≥ 32 мл/м²) [21].

В литературе также оценивалась эффективность интервенционного лечения ФП у пациентов с миокардитом и без него в зависимости от уровня бета-адренореактивности организма. В выборку были включены 40 пациентов (25 больных с пароксизмальной формой ФП, 10 – с персистирующей и 5 – с длительно персистирующей). Пациентам проводилось катетерное лечение ФП (РЧА или криобаллонная абляция – КБА). 18 больным выполнялась эндомиокардиальная биопсия. Проводилась оценка бета-адренореактивности мембран эритроцитов (бета-АРМ) в динамике до операции, через 3 дня после операции, через 3 мес. и 12 мес. По данным биопсии, признаки миокардита обнаружены у 9 больных (22,5%). Очаговый миокардит выявлен у 7 больных, диффузный – у 2. Бета-АРМ до абляции составляла 19,16% [12,46; 27,46], через 3 дня после операции – 24,43% [15,38; 33,65], через 3 мес. – 20,27% [9,90; 27,71], у 4 пациентов через 12 мес. бета-АРМ наблюдалась в 32,5% случаев [20,0; 43,2].

Литература / References

- Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
- Haïssaguerre M., Jais P., Shah D.C., Takahashi A., Hocini M., Quiniou G. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(10):659–666. DOI: 10.1056/NEJM199809033391003.
- Давтян К.В., Калемберг А.А., Царева Е.Н., Благова О.В., Харлап М.С. Роль воспалительной теории в патогенезе фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(7):110–114. Davtyan K.V., Kalemberg A.A., Tsareva E.N., Blagova O.V., Harlap M.S. The role of inflammatory theory in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(7):110–114. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-7-110-114.
- Яшин С. М., Шубик Ю.В. Атриопатия и фибрилляция предсердий. Часть I. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2022;(17)4:254–271. Jashin S. M., Shubik Ju.V. Atrioopathy and atrial fibrillation. Part I. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2022;(17)4:254–271. DOI: 10.21638/spbu11.2022.402.
- Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L., Akar J., Cabrera J.A., Chen S.A. et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):e3–e40. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.05.028.
- Hoit B.D. Left atrial size and function: role in prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(6):493–505. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.055.
- Zhao X., Li H., Liu C., Ren Y., Sun C. NT Pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement. *Clin. Cardiol.* 2022;45(1):68–74. DOI: 10.1002/clc.23760.
- Hijazi Z., Oldgren J., Siegbahn A., Granger C.B., Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur. Heart J.* 2013;34(20):1475–1480. DOI: 10.1093/eurheartj/eh024.
- Clinical Cohorts for Validation of New Digital Biomarkers (MAE-STRIA). Electronic resource. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05855538?cond=Atrial%20Fibrillation&term=Biomarkers&rank=9> (14.11.2023).
- Царева Е.Н., Давтян К.В., Топчян А.Г., Харлап М.С., Калемберг А.А., Брутян А.А. и др. Изучение взаимосвязи маркеров воспаления в сыворотке крови и рецидивирования фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших катетерную изоляцию легочных вен. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2579. Tsareva E.N., Davtyan K.V., Topchyan A.G., Kharlap M.S., Kalemberg A.A., Brutyan A.A. et al. Relationship between serum inflammatory markers and recurrent atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2579. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-88002020-2579.
- Wozakowska-Kaplon B., Bartkowiak R., Grabowska U., Janiszewska G. B-type natriuretic peptide level after sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation – clinical significance. *Kardiologia Pol.* 2010;68(7):781–786. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20648436/> (14.11.2023).
- Ellinor P.T., Low A.F., Patton K.K., Shea M.A., Macrae C.A. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45(1):82–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.09.045.
- Higa C., Ciambone G., Donato M.S., Gambarte G., Rizzo N., Escobar A. et al. Descenso de los niveles de propeptido natriurético de tipo B-N terminal luego de la reversión de pacientes con fibrilación auricular y función ventricular conservada [NT-Pro-BNP levels performance before and after reversion to sinus rhythm in patients with preserved ventricular function]. *Medicina (B Aires)*. 2011;71(2):146–150. (In Spanish). http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802011000200006&lng=es (14.11.2023).
- Jayachandran T., Johnson F. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and atrial fibrillation. *Indian. Pacing Electrophysiol. J.* 2009;9(1):1–4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2615056/> (14.11.2023).
- Rørth R., Jhund P.S., Yilmaz M.B., Kristensen S.L., Welsh P., Desai A.S. et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2020;13(2):e006541. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541.
- Cunha P.S., Laranjo S., Heijman J., Oliveira M.M. The atrium in atrial fibrillation – A clinical review on how to manage atrial fibrotic substrates. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;(9):879984. DOI: 10.3389/fcvm.2022.879984.
- 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. 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. *Kardiologia*. 2020;60(2):111–121. (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2020.3.
- Packer M. Characterization, pathogenesis, and clinical implications of inflammation-related atrial myopathy as an important cause of atrial fibrillation. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(7):e015343. DOI: 10.1161/JAHA.119.015343.
- Zou C., Zhang Z., Zhao W., Li G., Ma G., Yang X. et al. Predictive value of pre-procedural autoantibodies against M2-muscarinic acetylcholine receptor for recurrence of atrial fibrillation one year after radiofrequency catheter ablation. *J. Transl. Med.* 2013;11:7. DOI: 10.1186/1479-5876-11-7.
- Gurses K.M., Yalcin M.U., Kocycigit D., Kesikli S.A., Canpolat U., Yorgun H. et al. M2-muscarinic acetylcholine receptor autoantibody levels predict left atrial fibrosis severity in paroxysmal lone atrial fibrillation patients undergoing cryoablation. *Europace*. 2015;17(2):239–246. DOI: 10.1093/europace/euu228.
- Гизатулина Т.П., Мартынова Л.У., Белоногов Д.В., Мамарина А.В., Колуни Г.В., Петелина Т.И. и др. Прогнозирование площади низ-

ковольтажных зон в левом предсердии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с помощью неинвазивных маркеров. *Вестник аритмологии*. 2023;30(3):32–39.

- Gizatulina T.P., Martyanova L.U., Belonogov D.V., Mamarina A.V., Kolunin G.V., Petelina T.I., Gorbatenko E.A. Prediction of low-voltage areas in the left atrium in patients with non-valvular atrial fibrillation by non-invasive markers. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(3):32–39. (In Russ.). DOI: 10.35336/VA-1161.
22. Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Эшматов О.Р., Степанов И.В., Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю. и др. Эффективность катетерного лечения

фибрилляции предсердий у пациентов с миокардитом в зависимости от адренореактивности организма (проспективное одноцентровое исследование). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2023;78(2):151–159.

Archakov E.A., Batalov R.E., Eshmatov O.R., Stepanov I.V., Muslimova E.F., Rebrova T.Y. et al. Efficacy of catheter treatment of atrial fibrillation in patients with myocarditis depending on the adrenoreaction of the body (a prospective single-center study). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(2):151–159. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn8334.

Информация о вкладе авторов

Абдуллаева А.А. – сбор и анализ материала, принятие участия в написании черновика рукописи и переработке статьи и выполнении интеллектуально значимой работы.

Арипова Н.Р. – принятие участия в написании черновика рукописи и переработке статьи и выполнении интеллектуально значимой работы.

Злобина П.Д. – принятие участия в написании черновика рукописи и переработке статьи и выполнении интеллектуально значимой работы.

Харлап М.С. – внесение существенного вклада в концепцию и дизайн, получение данных, анализ и интерпретация данных.

Давтян К.В. – идея, внесение существенного вклада в концепцию и дизайн, получение данных, анализ и интерпретацию данных, редактирование статьи.

Сведения об авторах

Абдуллаева Айшат Алигаджиевна, аспирант, отдел нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3483-3380.

E-mail: aishat.abdullaeva@yandex.ru.

Арипова Назира Рустамовна, аспирант, отдел нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0009-0000-6297-5741.

E-mail: anazira9696@gmail.com.

Злобина Полина Дмитриевна, аспирант, отдел нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1544-4902.

E-mail: paska0@mail.ru.

Харлап Мария Сергеевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6855-4857.

E-mail: kharlapmaria@yahoo.com.

Давтян Карапет Воваевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3788-3997.

E-mail: kdavtyan@gnicpm.ru.

 **Абдуллаева Айшат Алигаджиевна**, e-mail: aishat.abdullaeva@yandex.ru

Information on author contributions

Abdullaeva A.A. – data collection and analysis, draft manuscript writing, article revision and performance of intellectually significant work.

Zlobina P.D. – draft manuscript writing, article revision and performance of intellectually significant work.

Aripova N.R. – draft manuscript writing, article revision and performance of intellectually significant work.

Kharlap M.S. – study concept and design, data acquisition, and data analysis and interpretation.

Davtyan K.V. – an idea, study concept and design, data acquisition and data analysis and interpretation, article editing.

Information about the authors

Aishat A. Abdullaeva, Graduate Student, Cardiac Arrhythmia Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-3483-3380.

E-mail: aishat.abdullaeva@yandex.ru.

Nazira R. Aripova, Graduate Student, Cardiac Arrhythmia Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0009-0000-6297-5741.

E-mail: anazira9696@gmail.com.

Polina D. Zlobina, Graduate Student, Cardiac Arrhythmia Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-1544-4902.

E-mail: paska0@mail.ru.

Maria S. Kharlap, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Cardiac Arrhythmia Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-6855-4857.

E-mail: kharlapmaria@yahoo.com.

Karapet V. Davtyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Cardiac Arrhythmia Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-3788-3997.

E-mail: doctordavtyan@mail.ru.

 **Aishat A. Abdullaeva**, e-mail: aishat.abdullaeva@yandex.ru.

Received October 10, 2023

Поступила 10.10.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-46-54>
УДК 616.12 008.313.2:616.125.2-089

Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий: современные представления и перспективы (обзор)

С.Г. Канорский

Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4

Аннотация

Несмотря на все более широкое применение эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия (ЭОУЛП) в практике лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), выбор оптимальной тактики выполнения процедуры, особенно последующей антитромботической терапии, остается малоизученным. Настоящий обзор проведен с целью критической оценки современных представлений о безопасности и эффективности ЭОУЛП при ФП. Обсуждены результаты важнейших клинических исследований ЭОУЛП у пациентов с ФП, положения действующих клинических рекомендаций по проведению этой процедуры. Рассмотрены доступные данные о возможностях антитромботической терапии после ЭОУЛП, перспективы будущих исследований в устранении пробелов в доказательной базе данной методики.

Ключевые слова:	фибрилляция предсердий, ушко левого предсердия, эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия, пероральная антикоагулянтная терапия, антитромбоцитарная терапия, тромбообразование на устройстве.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Канорский С.Г. Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий: современные представления и перспективы (обзор). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):46–54. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-46-54 .

Endovascular occlusion of the left atrial appendage in atrial fibrillation: modern concepts and prospects (review)

Sergey G. Kanorskii

Kuban State Medical University of Public Health Care of Russia,
4, Mitrofana Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation

Abstract

Despite the increasingly widespread use of endovascular left atrial appendage occlusion (ELA AO) in the treatment of patients with atrial fibrillation (AF), the choice of optimal tactics for performing the procedure, especially subsequent antithrombotic therapy, remains poorly understood. This review was conducted with the aim of critically assessing current ideas about the safety and effectiveness of ELA AO in AF. The results of the most important clinical studies of ELA AO in patients with AF, the provisions of current clinical recommendations for this procedure are discussed. The available data on the possibilities of antithrombotic therapy after ELA AO and the prospects for future research in filling gaps in the evidence base for this technique are reviewed.

✉ Канорский Сергей Григорьевич, e-mail: kanorskysg@mail.ru.

Keywords:	atrial fibrillation, left atrial appendage, endovascular left atrial appendage closure, oral anticoagulant therapy, antiplatelet therapy, device-related thrombosis.
Conflict of interest:	the author does not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	author has no a financial interest in any material or method mentioned.
For citation:	Kanorskii S.G. Endovascular occlusion of the left atrial appendage in atrial fibrillation: modern concepts and prospects (review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):46–54. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-46-54 .

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающейся устойчивой аритмией сердца, которая диагностирована у более чем 60 млн жителей нашей планеты, и ее распространенность неуклонно возрастает по мере старения населения [1]. По сравнению с синусовым ритмом ФП в 3–5 раз увеличивает риск кардиоэмболического ишемического инсульта, отличающегося тяжестью поражения и неблагоприятным прогнозом [2]. При высоком риске тромбоэмболии у больных с ФП (показатель CHA₂DS₂-VASc \geq 2 баллов у женщин и \geq 1 балла у мужчин) показана пожизненная пероральная антикоагулянтная терапия (oral anticoagulation therapy – OAT) [3]. Однако ее проведение, кроме неоптимальной приверженности пациентов, затрудняют геморрагические осложнения, когнитивные нарушения, медикаментозная

аллергия, лекарственные взаимодействия, тяжелое нарушение функции почек, опасения врачей по поводу падений и выраженной хрупкости больных. Эти ситуации создали потребность в эффективной и безопасной немедикаментозной терапии для профилактики инсульта у пациентов с ФП.

Данные чреспищеводной эхокардиографии и патологоанатомических исследований у пациентов с клапанной ФП об образовании тромбов в ушке левого предсердия (УЛП) способствовали расширению применения методик его окклюзии. Кроме эндоваскулярной окклюзии (ЭО) УЛП возможны хирургическое наложение швов, сшивание скобами и ампутация УЛП, но первая процедура получила наибольшее распространение [4, 5]. Окклюзия УЛП может рассматриваться у пациентов с ФП, нуждающихся в профилактике тромбоэмболии, которые имеют противопоказания к OAT [3, 6] (табл. 1).

Таблица 1. Международные рекомендации по закрытию ушка левого предсердия

Table 1. International recommendations for the closure of the left atrial appendage

Рекомендации Recommendations	Класс рекомендаций Class of Recommendation	Уровень доказательства Level of Evidence
2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation [6]		
После хирургической окклюзии или иссечения УЛП рекомендуется продолжать антикоагулянтную терапию у пациентов с ФП из группы риска для профилактики инсульта After surgical occlusion or exclusion of the LAA, it is recommended to continue anticoagulation in at-risk patients with AF for stroke prevention	I	B
Окклюзию УЛП можно рассматривать для профилактики инсульта у пациентов с ФП и противопоказаниями к длительному приему антикоагулянтов (например, у тех, у кого ранее было опасное для жизни кровотечение без обратимой причины) LAA occlusion may be considered for stroke prevention in patients with AF and contraindications for long-term anticoagulant treatment (eg, those with a previous life-threatening bleed without reversible cause)	IIb	B
Хирургическую окклюзию или иссечение УЛП можно рассматривать для профилактики инсульта у пациентов с ФП, подвергающихся операции на сердце Surgical occlusion or exclusion of the LAA may be considered for stroke prevention in patients with AF undergoing cardiac surgery	IIb	B
Хирургическую окклюзию или иссечение УЛП можно рассматривать для профилактики инсульта у пациентов, подвергающихся торакоскопической операции при ФП Surgical occlusion or exclusion of the LAA may be considered for stroke prevention in patients undergoing thoracoscopic AF surgery	IIb	B
2020 European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation [3]		
Окклюзию УЛП можно рассматривать для профилактики инсульта у пациентов с ФП и противопоказаниями к длительной OAT (например, с внутримозжечковым кровоизлиянием без обратимой причины) LAA occlusion may be considered for stroke prevention in patients with AF and contraindications for long-term anticoagulant treatment (eg, intracranial bleeding without a reversible cause)	IIb	B
Хирургическую окклюзию или иссечение УЛП можно рассматривать для профилактики инсульта у пациентов с ФП, подвергающихся операции на сердце Surgical occlusion or exclusion of the LAA may be considered for stroke prevention in patients with AF undergoing cardiac surgery	IIb	C

Примечание: OAT – пероральная антикоагулянтная терапия, УЛП – ушко левого предсердия, ФП – фибрилляция предсердий.

Note: ACC – American College of Cardiology AHA – American Heart Association, HRS – Heart Rhythm Society, OAT – oral anticoagulant therapy.

Несмотря на все более широкое применение ЭОУЛП в клинической практике, выбор оптимальной тактики выполнения процедуры, особенно последующей антитромботической терапии, остается малоизученным. Настоящий обзор проведен с целью критической оценки современных представлений о безопасности и эффективности ЭОУЛП у пациентов с ФП, перспектив будущих исследований в устранении пробелов в доказательной базе данной методики.

Доказательная база эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия

Хирургическое закрытие УЛП с использованием нескольких методов сопровождалось уменьшением частоты ишемического инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП, которые продолжали получать ОАТ [7]. Между тем эффективность такого вмешательства для профилактики ишемического инсульта у пациентов с ФП, не принимающих ОАТ, остается недоказанной.

Разработано несколько моделей устройств для ЭОУЛП, но только устройства Watchman (Boston Scientific) в 2015 г. и Amulet (Abbott) в 2021 г. были одобрены The

United States Food and Drug Administration для профилактики инсульта без длительного приема ОАТ и активно оцениваются в клинических исследованиях [4] (рис. 1).

Проведены два рандомизированных клинических исследования, в которых сопоставлялись безопасность и эффективность ЭОУЛП с помощью устройства Watchman и ОАТ варфарином – PROTECT-AF и PREVAIL [8, 9]. Результаты обоих проектов продемонстрировали, что стратегия ЭОУЛП не уступала лечению варфарином в профилактике ишемического инсульта при среднем периоде наблюдения 3,8 года и 18 мес. соответственно. Метаанализ двух этих исследований ($n = 1114$) с более длительным наблюдением (5 лет) подтвердил не уступающую ОАТ эффективность ЭОУЛП в отношении комбинированной конечной точки – инсульт, системная эмболия и сердечно-сосудистая смерть со статистически значимым превосходством, благодаря снижению частоты опасных кровотечений, главным образом, внутричерепных кровоизлияний [10]. Однако оба рандомизированных исследования проводились с участием пациентов без противопоказаний к ОАТ, что в настоящее время является основным показанием к ЭОУЛП.

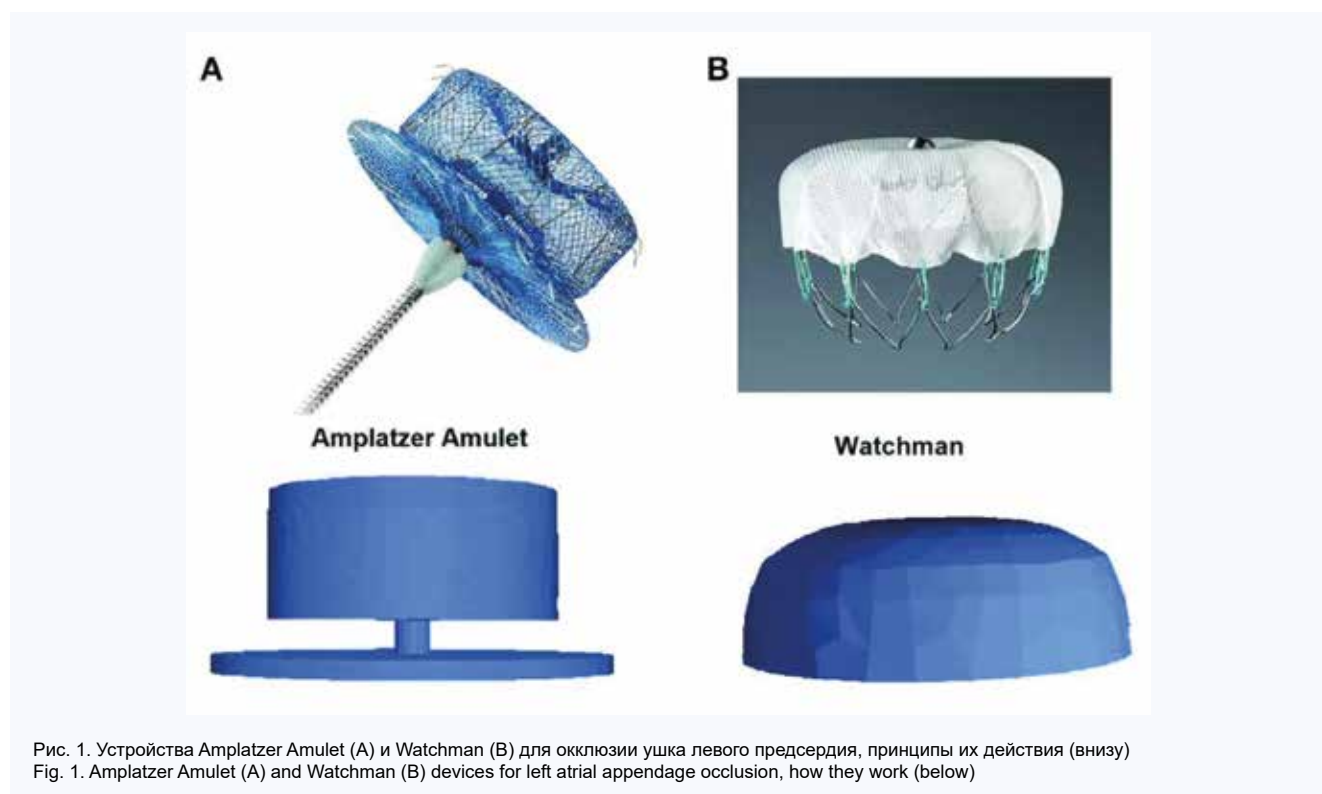


Рис. 1. Устройства Amplatzer Amulet (A) и Watchman (B) для окклюзии ушка левого предсердия, принципы их действия (внизу)
Fig. 1. Amplatzer Amulet (A) and Watchman (B) devices for left atrial appendage occlusion, how they work (below)

В последующем международном многоцентровом регистре EWOLUTION были собраны данные о 1020 пациентах, подвергавшихся ЭОУЛП с имплантацией окклюдера Watchman; 73% этих больных имели противопоказания к ОАТ и не получали ее. Нежелательные явления, связанные с процедурой, регистрировались у 2,3% пациентов, что значительно меньше, чем в PROTECT-AF и PREVAIL. По данным однолетнего наблюдения в EVOLUTION, сообщалось о частоте смертельного исхода 9,8% и ишемического инсульта – 1,1% пациентов при использовании окклюдера Watchman (относительное снижение риска

инсульта на 84% по сравнению с оценочными историческими данными) [11].

Устройство Amplatzer™, использовавшееся для ЭОУЛП в итальянском регистре у 613 пациентов высокого риска (средний балл CHA₂DS₂-VASc 4,2, средний балл HAS-BLED 3,2), обеспечивало выраженный успех процедуры, адекватный профиль безопасности и эффективности со снижением риска ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки на 66% и больших кровотечений – на 40% по сравнению с ожидаемой частотой этих событий по показателям риска тромбоэмболии

и кровотечений [12]. Последующий регистр имплантации устройства Amulet, представляющего собой модификацию Amplatzer, проведенный с участием 1088 пациентов, из которых 83% имели противопоказания к ОАТ, а 72% перенесли большие кровотечения, подтвердил эти данные. В нем успех процедуры достигался в 99% случаев, частота ишемического инсульта составляла 2,9% в год при низкой частоте тромбообразования на устройстве (ТНУ) – 1,7% [13].

В большинстве наблюдательных исследований собирались данные о пациентах с «противопоказаниями к ОАТ», предполагая применение пероральных антагонистов витамина К. Однако наличие противопоказаний к этим препаратам не обязательно исключает применение прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), которые отличаются более высокой безопасностью. Поэтому существует очевидная необходимость сравнения ПОАК и ЭОУЛП у больных с ФП, особенно учитывая, что пациенты с очень высоким риском кровотечения (с очень низкими показателями гемоглобина или тромбоцитов, с тяжелой почечной недостаточностью) исключались из регистрационных исследований ПОАК фазы III.

В исследовании PRAGUE-17 402 пациента с высоким риском тромбоэмболии и геморрагии (средние показатели $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ – 4,7 балла, HAS-BLED – 3,1 балла) рандомизировали в отношении 1 : 1 для ЭОУЛП или ОАТ с использованием ПОАК. Показана не меньшая эффективность интервенционной стратегии ЭОУЛП по сравнению с ПОАК в предотвращении суммы событий первичной конечной точки – инсульт, транзиторная ишемическая атака, системная эмболия, сердечно-сосудистая смерть, клинически значимое кровотечение (относительный риск – ОР 0,81 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,56–1,18; $p < 0,0006$). ЭОУЛП также ассоциировалась со значительным снижением частоты клинически значимых непроцедурных кровотечений (ОР 0,55 при 95% ДИ 0,31–0,97; $p < 0,039$) [14]. Однако это исследование не имело статистической мощности для оценки влияния лечения на риск тромбоэмболических осложнений.

Многочисленные нерандомизированные исследования подтверждали эффективность ЭОУЛП в снижении риска ишемического инсульта и большого кровотечения [15]. Однако эти наблюдательные проекты имели ряд ограничений: использование гетерогенных конечных точек, отсутствие контрольной группы и косвенно полученные выводы об эффективности путем сравнения частоты ишемических и геморрагических осложнений с их прогнозом по показателям $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ и HAS-BLED соответственно. Эти данные не обеспечили уровень доказательств, необходимый для широкого принятия ЭОУЛП в качестве основного метода профилактики инсульта при ФП.

Совокупность имеющихся данных позволяет предположить, что ЭОУЛП не уступает ОАТ у тщательно отобранных пациентов с неклапанной ФП. Однако остаются основания для сомнений. Во-первых, отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие возможный механизм действия ЭОУЛП – уменьшение кардиоэмболии вследствие исключения полости УЛП из системного кровообращения. Действительно, частота ишемического инсульта / системной эмболии была выше в группе устройств в PROTECT AF и PREVAIL (ОР 1,7; $p = 0,08$), но уравновешивалась снижением риска геморрагического инсульта (ОР 0,2; $p = 0,0022$) [10]. Ответа на вопрос –

устраняет ли ЭОУЛП источник эмболии или просто уменьшает риск кровотечений, связанных с длительной ОАТ, – еще нет. Во-вторых, редкость тромбоэмболических осложнений в завершенных исследованиях вызывает некоторую обеспокоенность по поводу надежности их выводов, требуя проведения более крупных исследований для убедительного подтверждения пользы ЭОУЛП. Ожидаемая частота тромбоэмболий на основе исторического прогноза с учетом шкалы $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ может переоценивать риск ишемического инсульта в современной практике [16]. В-третьих, в завершенных исследованиях ЭОУЛП участвовали только пациенты, считавшиеся кандидатами на кратковременную ОАТ после процедуры. Пока отсутствуют данные рандомизированных исследований ЭОУЛП у пациентов с ФП и абсолютными противопоказаниями к ОАТ.

Каким больным показана эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия?

В настоящее время основные международные рекомендации едины в том, что применение ЭОУЛП показано пациентам с ФП и риском по $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ балла у мужчин или ≥ 3 балла у женщин, а также с абсолютным противопоказанием к ОАТ из-за высокого риска кровотечения или ее непереносимости [3, 6]. В случае высокого риска кровотечения, например, из-за предшествующего внутримозгового кровоизлияния, пороков развития сосудов головного мозга, церебральных новообразований, ангиодисплазии, воспалительных заболеваний кишечника, признаков кровотечения, рецидивирующей анемии во время ОАТ, гематологических заболеваний с повышенным риском кровотечения, хронической болезни почек в стадии преддиализа или диализа можно рассмотреть проведение ЭОУЛП с целью предупреждения тромбоэмболии по причине ФП без создания риска большого ятрогенного кровотечения [3, 5].

Церебральные или системные тромбоэмболические события в анамнезе при терапии ОАТ в правильной дозировке (в случае ПОАК) или с международным нормализованным соотношением в терапевтическом диапазоне (в случае варфарина) могут представлять собой дополнительное показание к ЭОУЛП [3, 5]. Процедуру ЭОУЛП можно рассматривать как альтернативу ОАТ даже у пациентов с недостаточной приверженностью к ОАТ, особенно при наличии высокого риска тромбоэмболии по $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$. В любом случае, предполагая возможность выполнения ЭОУЛП, следует информировать пациента о преимуществах и рисках процедуры, учитывать его предпочтения. Продолжающиеся крупные рандомизированные исследования у больных с ФП предоставят дополнительные надежные данные о безопасности и эффективности ЭОУЛП по сравнению со стандартной ОАТ с применением ПОАК (CHAMPION-AF, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 04394546; CATALYST, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 04226547; STROKE-CLOSE, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 02830152).

Тромбоз, связанный с окклюдером ушка левого предсердия

В наблюдательных и рандомизированных исследованиях частота ТНУ после ЭОУЛП составляла от 1,7 до 3,8% [14, 17–20]. Данное осложнение ассоциировалось с 3–5-кратным увеличением риска инсульта и системной эмболии [18, 19, 21, 22]. Выявление предрасполагающих

к ТНУ факторов риска имеет важное значение, но эта задача сложна из-за большого количества потенциально влияющих факторов и низкой частоты таких осложнений в целом [23]. Хотя отдельные исследования показали возможность предупреждения ТНУ с помощью ОАТ, остается несколько проблем. Во-первых, большинство пациентов, направляемых на ЭОУЛП, не являются подходящими кандидатами для стандартной пролонгированной ОАТ. Поэтому у них трудно разрешить противоречие между риском тромбозмобилических событий и риском большого кровотечения при ОАТ. Во-вторых, даже среди пациентов, получавших ОАТ, выявлялось ТНУ, которое ухудшало клинические исходы, включая повышение смертности [21, 22]. В-третьих, даже при разрешении ТНУ при ОАТ высока частота рецидивов (35% – при продолжении ОАТ, 50% – после ее прекращения) [24].

Между тем большинство инсультов после ЭОУЛП возникает у пациентов без ТНУ, поэтому его клиническая значимость изучена недостаточно [25]. Если ТНУ диагностируется при визуализации после ЭОУЛП, антикоагулянтная терапия должна быть продолжена. У пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ), она должна быть прекращена, и требуется назначить ОАТ [26]. Повторная визуализация с интервалом 45–90 дней может быть выполнена для оценки разрешения тромба с решением о возможности прекращения антикоагуляции. Компьютерная томография сердца и чреспищеводная эхокардиография имеют сопоставимую точность обнаружения ТНУ [4] и должны выбираться в соответствии с опытом медицинского персонала, учетом предпочтений пациента и его клинического профиля.

Нельзя исключить снижение актуальности ТНУ в будущем в результате модификации окклюдеров, например, благодаря использованию антитромботического покрытия устройства по аналогии с коронарными стентами. В сентябре 2023 г. The United States Food and Drug Administration одобрило окклюдер УЛП последнего поколения Watchman FLX™ Pro с покрытием, предназначенным для уменьшения ТНУ, обеспечения ускоренного заживления и эндотелизации поверхности устройства. Доклинические исследования показали, что полимерное покрытие обеспечивает снижение воспаления на 86% через 3 дня после процедуры, уменьшение тромбообразования на 70% через 14 дней и увеличение покрытия эндотелиальной тканью на 50% через 45 дней после процедуры [27]. Это устройство также доступно в новом варианте размера 40 мм, который позволит расширить спектр анатомии УЛП, поддающийся закрытию с помощью технологии Watchman.

Антитромботическая терапия после эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия

В настоящее время рекомендуется проводить антитромботическую терапию в постпроцедурный период по крайней мере на время, необходимое для эндотелизации устройства, которое, согласно патологоанатомическим исследованиям, может составлять до 3 мес. Тип оптимальной антитромботической терапии после ЭОУЛП, а также ее продолжительность остаются предметом дискуссий.

Как в PROTECT-AF, так и в PREVAL, после ЭОУЛП с использованием устройства Watchman пациенты принимали варфарин в сочетании с аспирином по 75 мг/сут в

течение первых 45 дней, затем проводилась ДАТ аспирином и клопидогрелом по 75 мг/сут в течение 6 мес., а далее назначался прием аспирина по 325 мг/сут. При такой тактике частота геморрагических осложнений была высокой (>10% случаев за год), особенно в раннем послеоперационном периоде [10]. В период проведения ДАТ частота кровотечений оказалась существенно ниже (0,6%) [10].

В метаанализе 10 когортных исследований ($n = 2440$) показано, что лечение ПОАК после имплантации устройства Watchman было связано с уменьшением частоты больших кровотечений (ОР 0,52 при 95% ДИ 0,30–0,89) и всех кровотечений (ОР 0,38 при 95% ДИ 0,25–0,58) по сравнению с применением варфарина в течение 1,5–12 мес. наблюдения. Однако частота тромбозмобили (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия), смертности от всех причин, ТНУ и затаков вокруг устройства > 5 мм были сопоставимы между группами ПОАК и варфарина [28].

Согласно консенсусу European Heart Rhythm Association / European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, режим ОАТ с применением ПОАК вместо варфарина может быть рассмотрен для пациентов, перенесших ЭОУЛП с имплантацией Watchman, без противопоказаний к ОАТ и высокого риска кровотечения. Пациентам с противопоказаниями к ОАТ в качестве альтернативы предлагается ДАТ в течение 3–6 мес. независимо от типа устройства [5], и такая тактика после ЭОУЛП преобладает в реальной клинической практике. Однако данное положение не подтверждалось конкретными результатами рандомизированных исследований и представляет собой мнение экспертов.

Поскольку не выполняется крупных рандомизированных исследований, сравнивающих различные антитромботические стратегии после ЭОУЛП, назначение терапии для профилактики ТНУ после процедуры основывается на собственных представлениях врача и на результатах многоцентровых регистров, проводившихся на ограниченном количестве пациентов, без строгой оценки событий или определения исходов. В реальной практике у пациентов с высоким риском кровотечения, как правило, избегают применения ОАТ, предпочитая схемы ДАТ или антитромбоцитарной монотерапии (АМТ) различной продолжительности. Исключение затаков вокруг устройства или его тромбоза с помощью чреспищеводной эхокардиографии может быть полезным при выборе антитромботической терапии после имплантации. Прием аспирина предлагалось прекращать через 6–12 мес. после ЭОУЛП, если для этого нет других конкретных показаний [29].

Данные о низкой тромбогенности устройств семейства Amplatzer [30] позволяют избежать применения ОАТ после имплантации и ограничить антитромботическую терапию антитромбоцитарными препаратами, варьируя ее продолжительность с учетом риска кровотечения у пациента. В регистре пациентов, получивших Amplatzer Amulet, отмечалось, что ДАТ не сопровождалась повышением частоты ТНУ в сравнении с применением ПОАК. Более того, не наблюдалось повышенного риска ТНУ и в группе монотерапии аспирином (из-за особенно высокого риска кровотечения) [31]. С другой стороны, нет рандомизированных исследований, которые продемонстрировали бы, что АМТ столь же эффективна, как и ДАТ в отношении профилактики ишемических событий и ТНУ. При этом па-

циенты, получающие ДАТ после имплантации окклюдера УЛП, по-видимому, имеют более высокий риск кровотечения по сравнению с АМТ [32]. Следовательно, оптимальная продолжительность и тип антитромбоцитарной терапии после ЭОУЛП остаются спорными и не подтверждены адекватными клиническими исследованиями.

Изучена возможность более полной защиты от ТНУ при использовании ПАОК вместо ДАТ за счет ослабления повышения уровня тромбина после процедуры имплантации. Так, в рандомизированном исследовании ADRIFT у 105 пациентов с ФП после ЭОУЛП в течение 3 мес. сопоставлялись лечение ривароксабаном в дозах 10 мг/сут или 15 мг/сут и ДАТ (аспирин 75 мг/сут и клопидогрел 75 мг/сут). Применение ривароксабана в обеих дозах ассоциировалось со снижением образования тромбина, но исследование не имело достаточной статистической мощности для оценки клинических исходов [33].

Развивается концепция сочетания ЭОУЛП с ОАТ для достижения оптимальной профилактики инсульта у больных с ФП. Она исходит из результатов рандомизированного исследования LAAOS III, в котором у пациентов с ФП, перенесших кардиохирургическое вмешательство, установлено превосходство хирургического закрытия УЛП вместе с ОАТ в сравнении с только ОАТ – снижение относительного риска ишемического инсульта или системной эмболии на 33% (ОР 0,67 при 95% ДИ 0,53–0,85; $p = 0,001$) [34]. Хотя данный подход ограничивается только пациентами, у которых может применяться длительная ОАТ, сама эта концепция подтвердилась в наблюдательном исследовании с участием 555 пациентов с ФП, получивших устройство Watchman. В нем применение половинных доз ПАОК в комбинации с аспирином в течение в среднем 13 мес. было связано со снижением частоты первичной комбинированной конечной точки (ТНУ, тромбоэмболия и большое кровотечение) – 1,0 против 9,5% (ОР 9,8 при 95% ДИ 2,3–40,7; $p = 0,002$) при «традиционном» лечении, состоявшем из аспирина и ПАОК в обычной дозе в течение первых 45 дней, затем ДАТ еще 6 мес. и далее АМТ аспирином [35].

У 262 пациентов с ФП после ЭОУЛП в течение 6 мес. оценивались безопасность и эффективность ривароксабана в сравнении с дабигатраном: частота ТНУ составляла 1,9 и 8,2% ($p = 0,038$) соответственно при сходном риске кровотечения [36]. Однако данные крупных рандомизированных исследований низких доз ПАОК в такой ситуации по-прежнему отсутствуют. У пациентов с наиболее высоким риском кровотечения даже низкая доза антикоагулянта может быть противопоказана, и ДАТ может сопровождаться высокой частотой кровотечений. Поэтому требуется разработка стратегии антитромботической терапии после ЭОУЛП, которая обеспечивала бы высокий уровень безопасности в сочетании с адекватной эффективностью.

Ретроспективное многоцентровое итальянское исследование с участием 610 пациентов с ФП после ЭОУЛП продемонстрировало более низкий риск большого кровотечения при АМТ в сравнении с ДАТ – 2,9 против 6,7% (скорректированный ОР 0,37 при 95% ДИ 0,16–0,88; $p = 0,024$) без существенных различий частоты ишемических событий (ТНУ или серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события) – 7,8 против 7,4% случаев (скорректированный ОР 1,34 при 95% ДИ 0,70–2,55; $p = 0,38$) соответственно [37].

С целью получения более достоверных данных об оптимальной антитромботической терапии после ЭОУЛП проводится многоцентровое рандомизированное исследование ARMYDA AMULET (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02879448), в ходе которого 1878 пациентов с ФП после ЭОУЛП рандомизированы 1 : 1 для получения ДАТ (аспирин и клопидогрел) в течение 3 мес., а затем только аспирина в течение еще 3 мес. или АМТ аспирином в течение 6 мес. Первичной конечной точкой безопасности является совокупная частота осложнений, связанных с процедурой, смерти от всех причин, большого кровотечения, а первичной конечной точкой эффективности – суммарная частота ишемического инсульта или системной эмболии.

В рандомизированном исследовании подобной направленности ASPIRIN-LAAO (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03821883) исследуется терапия аспирином в сравнении с отсутствием антитромботической терапии. Исследование ESCORT-AF (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04135677) включает 3 группы лечения – ривароксабан в дозе 20 мг/сут по сравнению с ривароксабаном в дозе 10 мг/сут и с ДАТ. В исследовании ANDES (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03568890) сравнивается 8-недельное лечение ПАОК против ДАТ. В исследовании ADALA (ClinicalTrials.gov Identifier: EudraCT number 2018-001013-32) сопоставляются 3 группы лечения (апиксабан в дозе 5 мг 2 раза/сут против апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сут и против ДАТ) в течение 3 мес. В рандомизированном исследовании SAFE-LAAC (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03445949) после имплантации окклюдера УЛП сравнивается ДАТ продолжительностью 6 мес. или всего 1 мес. Эта информация указывает на значительные пробелы в доказательной базе антитромботической терапии после ЭОУЛП у больных с ФП.

Поскольку большинство пациентов с ФП, подвергающихся ЭОУЛП, отличаются высоким риском кровотечения, в ожидании результатов проводимых рандомизированных исследований антитромботической (чаще всего антитромбоцитарная) терапия после имплантации устройства должна подбираться индивидуально с учетом как риска кровотечения, так и риска ТНУ [38] (табл. 2).

Сравнение окклюдеров ушка левого предсердия

В настоящее время доступно несколько устройств для ЭОУЛП с различными характеристиками и теоретически отличающимися профилями риска ТНУ. Между тем доказательства, полученные при прямом сравнении различных устройств, ограничены. В рандомизированном исследовании AMULET IDE сравнивали устройства Watchman и Amulet в большой популяции пациентов с ФП ($n = 1878$) [17]. Первичная конечная точка безопасности (совокупность осложнений, связанных с процедурой, смерть от всех причин или большое кровотечение в течение 12 мес.) регистрировалась в 14,5 против 14,7% случаев ($p < 0,001$), первичная конечная точка эффективности процедуры (совокупность ишемического инсульта или системной эмболии через 18 мес.) – в 2,8 против 2,8% случаев ($p < 0,001$) в группах имплантации Watchman и Amulet соответственно. Частота большого кровотечения и смерти от всех причин также существенно не различалась между группами (10,6 против 10,0% и 3,9 против 5,1% соответственно). Осложнения, связанные с процедурой, чаще наблюдались в группе окклюдера Amulet (4,5 против 2,5%; $p = 0,02$), в основном

были связаны с развитием перикардиального выпота и эмболизацией устройства.

Через 45 дней частота полной окклюзии УЛП, определявшаяся как успешная имплантация при отсутствии затеков вокруг устройства > 5 мм, оказалась выше в группе Amulet (98,9 против 96,8% в группе Watchman; $p = 0,003$). Следовательно, окклюдер Amulet не усту-

пал в безопасности и эффективности профилактики инсульта при неклапанной ФП по сравнению с устройством Watchman и превосходил его в отношении успеха окклюзии УЛП. Хотя осложнения, связанные с процедурой, чаще встречались при использовании окклюдера Amulet, их риск уменьшался в зависимости от опыта оператора.

Таблица 2. Варианты антитромбоцитарной терапии после эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия, подобранные индивидуально в зависимости от риска тромбоза и кровотечения, связанного с устройством

Table 2. Antiplatelet therapy options after left atrial appendage occlusion, individualized based on device-related risk of thrombosis and bleeding

Клиническая ситуация / терапия Clinical situation / therapy	Время после ЭОУЛП Post-LAAO time					
	1 мес. 1 month	2 мес. 2 months	3 мес. 3 months	4 мес. 4 months	5 мес. 5 months	6 мес. 6 months
Не очень высокий риск кровотечения (особенно, если высок риск ТНУ) Not very high risk of bleeding (especially if the risk of DRT is high)						
Клопидогрел Clopidogrel	•	•	•	–	–	–
Аспирин Aspirin	•	•	•	•	•	•
Очень высокий риск кровотечения и высокий риск ТНУ Very high risk of bleeding and high risk of DRT						
Клопидогрел Clopidogrel	•	–	–	–	–	–
Аспирин Aspirin	•	•	•	–	–	–
Очень высокий риск кровотечения в отсутствие высокого риска ТНУ Very high risk of bleeding in the absence of high risk of DRT						
Аспирин Aspirin	•	•	•	–	–	–

Примечание: ТНУ – тромбообразование на устройстве, ЭОУЛП – эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия. Высокий риск кровотечений: массивные кровотечения в анамнезе, желудочно-кишечные заболевания с риском кровотечений, пожилой возраст, тяжелая хроническая почечная недостаточность, анемия. Высокий риск ТНУ: высокий риск по CHA₂DS₂-VASc, тяжелая хроническая почечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, большое устройство, глубокий имплантат Watchman, остаточные затеки вокруг устройства после имплантации.

Note: DRT – device related thrombus, LAAO – left atrial appendage occlusion. High risk of bleeding: history of major bleeding, gastrointestinal disease at risk of bleeding, advanced age, severe chronic renal insufficiency, anemia. High risk of DRT: high CHA₂DS₂-VASc, severe chronic renal failure, left ventricular dysfunction, large device, deep Watchman implant, residual leak after implant.

По данным метаанализа сообщений об имплантации устройств Watchman ($n = 3267$) и Amulet ($n = 2957$) не было обнаружено статистически значимых различий в частоте инсульта (ОР 1,24 при 95% ДИ 0,92–1,67; $p = 0,17$), системной эмболии (ОР 1,10 при 95% ДИ 0,51–2,35; $p = 0,81$), смерти от всех причин (ОР 0,97 при 95% ДИ 0,80–1,18; $p = 0,77$), кардиальной смерти (ОР 0,99 при 95% ДИ 0,77–1,29; $p = 0,96$), большого кровотечения (ОР 1,18 при 95% ДИ 0,98–1,43; $p = 0,08$). Однако в группе Watchman по сравнению с группой Amulet наблюдалась более высокая частота ТНУ (ОР 1,48 при 95% ДИ 1,06–2,06; $p = 0,02$) и затеков вокруг устройства > 5 мм (ОР 2,57 при 95% ДИ 1,63–4,04; $p < 0,0001$) [39].

Недавно опубликованы результаты отдаленного наблюдения за участниками исследования Amulet IDE [40]. В течение 3 лет ОАТ существенно чаще не проводилась при использовании окклюдера Amulet (96,2%) по сравнению с устройством Watchman (92,5%) ($p < 0,01$). При этом не отмечалось значимых различий частоты ишемического инсульта или системной эмболии (5,0 против 4,6%; $p = 0,69$); совокупности всех инсультов, системной эмболии или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (11,1 против 12,7%; $p = 0,31$); большого кровотечения (16,1 против 14,7%; $p = 0,46$); смерти от всех причин (14,6 против 17,9%; $p = 0,08$) и смерти от сердечно-сосудистых

заболеваний (6,6 против 8,5%; $p = 0,14$) после имплантации устройств Amulet и Watchman соответственно. В течение 3 лет ТНУ или затеки вокруг устройства ≥ 3 мм чаще предшествовали ишемическому инсульту и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получивших окклюдер Watchman, по сравнению с получившими устройство Amulet. По мнению авторов работы, более частая возможность отказа от ОАТ без негативных последствий при использовании окклюдера Amulet может указывать на его превосходство по сравнению с устройством Watchman.

Заключение

ЭОУЛП представляет собой полезный способ лечения для пациентов с ФП и показана для профилактики тромбэмболии при высоком риске большого кровотечения. Доступные в настоящее время данные подтверждают необходимость индивидуализации постпроцедурной антитромботической терапии на основе оценки геморрагического риска у конкретного пациента. Результаты проводимых исследований должны помочь установить соотношение эффективности / безопасности ЭОУЛП по сравнению с лечением ПОАК, а также оптимальную антитромботическую терапию у пациентов, перенесших ЭОУЛП.

Литература / References

- Elliott A.D., Middeldorp M.E., Van Gelder I.C., Albert C.M., Sanders P. Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023;20(6):404–417. DOI: 10.1038/s41569-022-00820-8.
- Escudero-Martínez I., Morales-Caba L., Segura T. Atrial fibrillation and stroke: A review and new insights. *Trends Cardiovasc. Med.* 2023;33(1):23–29. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.12.001.
- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Saw J., Holmes D.R., Cavalcante J.L., Freeman J.V., Goldsweig A.M., Kavinsky C.J. et al. SCAI/HRS expert consensus statement on transcatheter left atrial appendage closure. *Heart Rhythm.* 2023;20(5):e1–e16. DOI: 10.1016/j.hrthm.2023.01.007.
- Glikson M., Wolff R., Hindricks G., Mandrola J., Camm A.J., Lip G.Y.H. et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. *Europace.* 2020;22(2):184. DOI: 10.1093/europace/euz258.
- January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C.Jr. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019;140(2):e125–e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665.
- Whitlock R.P., Belley-Cote E.P., Paparella D., Healey J.S., Brady K., Sharma M. et al. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(22):2081–2091. DOI: 10.1056/NEJMoa2101897.
- Reddy V.Y., Sievert H., Halperin J., Doshi S.K., Buchbinder M., Neuzil P. et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(19):1988–1998. DOI: 10.1001/jama.2014.15192.
- Holmes D.R.Jr., Kar S., Price M.J., Whisenant B., Sievert H., Doshi S.K. et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(1):1–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.029.
- Reddy V.Y., Doshi S.K., Kar S., Gibson D.N., Price M.J., Huber K. et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70(24):2964–2975. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.021.
- Boersma L.V., Ince H., Kische S., Pokushalov E., Schmitz T., Schmidt B. et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm.* 2017;14(9):1302–1308. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.038.
- Berti S., Santoro G., Brcsic E., Montorfano M., Vignali L., Danna P. et al. Left atrial appendage closure using AMPLATZER™ devices: A large, multicenter, Italian registry. *Int. J. Cardiol.* 2017;248:103–107. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.07.052.
- Landmesser U., Tondo C., Camm J., Diener H.C., Paul V., Schmidt B. et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: one-year follow-up from the prospective global Amulet observational registry. *EuroIntervention.* 2018;14(5):e590–e597. DOI: 10.4244/EIJ-D-18-00344.
- Osmancik P., Herman D., Neuzil P., Hala P., Taborsky M., Kala P. et al. 4-year outcomes after left atrial appendage closure versus nonwarfarin oral anticoagulation for atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;79(1):1–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.10.023.
- Busu T., Khan S.U., Alhajji M., Alqahtani F., Holmes D.R., Alkhouli M. Observed versus expected ischemic and bleeding events following left atrial appendage occlusion. *Am. J. Cardiol.* 2020;125(11):1644–1650. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.02.041.
- Alkhouli M., Friedman P.A. Ischemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(24):3050–3065. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.040.
- Lakkireddy D., Thaler D., Ellis C.R., Swarup V., Sondergaard L., Carroll J. et al. Amplatzer Amulet left atrial appendage occluder versus Watchman device for stroke prophylaxis (Amulet IDE): A randomized, controlled trial. *Circulation.* 2021;144(19):1543–1552. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057063.
- Dukkipati S.R., Kar S., Holmes D.R., Doshi S.K., Swarup V., Gibson D.N. et al. Device-related thrombus after left atrial appendage closure: incidence, predictors, and outcomes. *Circulation.* 2018;138(9):874–885. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035090.
- Alkhouli M., Busu T., Shah K., Osman M., Alqahtani F., Raybuck B. Incidence and clinical impact of device-related thrombus following percutaneous left atrial appendage occlusion: a meta-analysis. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2018;4(12):1629–1637. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.09.007.
- Kar S., Doshi S.K., Sadhu A., Horton R., Osorio J., Ellis C. et al. Primary Outcome evaluation of a next-generation left atrial appendage closure device: results from the PINNACLE FLX trial. *Circulation.* 2021;143(18):1754–1762. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050117.
- Simard T., Jung R.G., Lehenbauer K., Piayda K., Pracoñ R., Jackson G.G. et al. Predictors of device-related thrombus following percutaneous left atrial appendage occlusion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;78(4):297–313. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.098.
- Sedaghat A., Vij V., Al-Kassou B., Gloekler S., Galea R., Fürholz M. et al. Device-related thrombus after left atrial appendage closure: data on thrombus characteristics, treatment strategies, and clinical outcomes from the EUROC-DRY-Registry. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2021;14(5):e010195. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.010195.
- Simard T.J., Hibbert B., Alkhouli M.A., Abraham N.S., Holmes D.R.Jr. Device-related thrombus following left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention.* 2022;18(3):224–232. DOI: 10.4244/EIJ-D-21-01010.
- Asmarats L., Cruz-González I., Nombela-Franco L., Arzamendi D., Peral V., Nietlispach F. et al. recurrence of device-related thrombus after percutaneous left atrial appendage closure. *Circulation.* 2019;140(17):1441–1443. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040860.
- Tan B.E., Boppana L.K.T., Abdullah A.S., Chuprun D., Shah A., Rao M. et al. Safety and feasibility of same-day discharge after left atrial appendage closure with the WATCHMAN device. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2021;14(1):e009669. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009669.
- Saw J., Nielsen-Kudsk J.E., Bergmann M., Daniels M.J., Tzikas A., Reisman M. et al. Antithrombotic therapy and device-related thrombosis following endovascular left atrial appendage closure. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2019;12(11):1067–1076. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.11.001.
- Saliba W.I., Kawai K., Sato Y., Kopesky E., Cheng Q., Ghosh S.K.B. et al. Enhanced thromboresistance and endothelialization of a novel fluoropolymer-coated left atrial appendage closure device. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2023;9(8Pt2):1555–1567. DOI: 10.1016/j.jacep.2023.04.013.
- Tan B.E., Wong P.Y., Lee J.Z., Tan N.Y., Rao M., Cheung J.W. Direct oral anticoagulant versus warfarin after left atrial appendage closure with WATCHMAN: updated systematic review and meta-analysis. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022;47(11):101335. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.10.1335.
- Patti G., Pengo V., Marcucci R., Cirillo P., Danna G., Santilli F. et al. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism. *Eur. Heart J.* 2017;38(12):877–887. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw159.
- Hildick-Smith D., Landmesser U., Camm A.J., Diener H.C., Paul V., Schmidt B. et al. Left atrial appendage occlusion with the Amplatzer™ Amulet™ device: full results of the prospective global observational study. *Eur. Heart J.* 2020;41(30):2894–2901. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa169.
- Landmesser U., Tondo C., Camm J., Diener H.C., Paul V., Schmidt B. et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: one-year follow-up from the prospective global Amulet observational registry. *EuroIntervention.* 2018;14(5):e590–e597. DOI: 10.4244/EIJ-D-18-00344.
- Bergmann M.W., Ince H., Kische S., Schmitz T., Meincke F., Schmidt B. et al. Real-world safety and efficacy of WATCHMAN LAA closure at one year in patients on dual antiplatelet therapy: results of the DAPT subgroup from the EWOLUTION all-comers study. *EuroIntervention.* 2018;13(17):2003–2011. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00672.
- Duthoit G., Silvain J., Marijon E., Ducrocq G., Lepillier A., Frere C. et al. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2020;13(7):e008481. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008481.
- Whitlock R.P., Belley-Cote E.P., Paparella D., Healey J.S., Brady K., Sharma M. et al. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(22):2081–2091. DOI: 10.1056/NEJMoa2101897.
- Della Rocca D.G., Magnocavallo M., Di Biase L., Mohanty S., Trivedi C., Tarantino N. et al. Half-dose direct oral anticoagulation versus standard antithrombotic therapy after left atrial appendage occlusion. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2021;14(21):2353–2364. DOI: 10.1016/j.jcin.2021.07.031.
- Li X., Zhang X., Jin Q., Xue Y., Lu W., Ge J. et al. clinical efficacy and safety comparison of rivaroxaban and dabigatran for nonvalvular atri-

- al fibrillation patients undergoing percutaneous left atrial appendage closure operation. *Front. Pharmacol.* 2021;12:614762. DOI: 10.3389/fphar.2021.614762.
37. Patti G., Sticchi A., Verolino G., Pasceri V., Vizzi V., Brscic E. et al. Safety and efficacy of single versus dual antiplatelet therapy after left atrial appendage occlusion. *Am. J. Cardiol.* 2020;134:83–90. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.08.013.
38. Patti G., Ghiglieno C. Indications, evidence, and controversy in the closure of the left atrial appendage. *Eur. Heart J. Suppl.* 2023;25(Suppl. B):B126–B130. DOI: 10.1093/eurheartjsupp/suad091.
39. Bing S., Chen R.R. Clinical efficacy and safety comparison of Watchman device versus ACP/Amulet device for percutaneous left atrial appendage closure in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of clinical trials. *Clin. Cardiol.* 2023;46(2):117–125. DOI: 10.1002/clc.23956.
40. Lakkireddy D., Thaler D., Ellis C.R., Swarup V., Gambhir A., Hermiller J. et al. 3-year outcomes from the amplatzer Amulet left atrial appendage occluder randomized controlled trial (Amulet IDE). *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16(15):1902–1913. DOI: 10.1016/j.jcin.2023.06.022.

Сведения об авторе

Канорский Сергей Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1510-9204.

E-mail: kanorskysg@mail.ru.



Канорский Сергей Григорьевич, e-mail: kanorskysg@mail.ru.

Information about the authors

Sergey G. Kanorskii, Dr. Sci (Med), Professor, Head of the Department of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University of Public Health Care of Russia. ORCID 0000-0003-1510-9204.

E-mail: kanorskysg@mail.ru.



Sergey G. Kanorskii, e-mail: kanorskysg@mail.ru.

Поступила 25.09.2023

Received September 25, 2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-55-60>
УДК 616.12-008.313.2-089.819.1-092-036.65-089.17

Патогенез, предикторы и прогностические шкалы оценки риска рецидивов фибрилляции предсердий после катетерных методов лечения: литературный обзор

Н.Р. Арипова, А.А. Абдуллаева, П.Д. Злобина, М.С. Харлап,
К.В. Давтян

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации,
101990, Российская Федерация, Москва, пер. Петроверигский, 10, стр. 3

Аннотация

В обзоре представлены современные данные о рецидивах фибрилляции предсердий (ФП) после проведенных катетерных интервенционных методов лечения. Рассмотрены наиболее значимые, описанные в различных зарубежных и отечественных источниках предикторы, представлены наиболее распространенные в клинической практике шкалы для оценки развития рецидивов ФП после интервенционного вмешательства на устьях легочных вен (ЛВ). К сожалению, в настоящее время не существует четкой исчерпывающей валидированной шкалы для оценки возникновения очень позднего рецидива аритмии, однако в связи с высокой социальной и медицинской значимостью данной проблемы разработка данной шкалы представляет актуальное и востребованное направление современной аритмологии. Был проведен анализ клинических исследований на основе статей, индексируемых в базах данных Scopus, ВАК, Российском индексе научного цитирования, PubMed, Web of Science.

Ключевые слова:	фибрилляция предсердий, катетерное лечение фибрилляции предсердий, поздние рецидивы фибрилляции предсердий, очень поздние рецидивы фибрилляции предсердий, предикторы очень поздних рецидивов фибрилляции предсердий.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Арипова Н.Р., Абдуллаева А.А., Злобина П.Д., Харлап М.С., Давтян К.В. Патогенез, предикторы и прогностические шкалы оценки риска рецидивов фибрилляции предсердий после катетерных методов лечения: литературный обзор. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):55–60. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-55-60 .

Pathogenesis, predictors and prognostic scales for assessing the risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter treatment: a literature review

Nazira R. Aripova, Aishat A. Abdullaeva, Polina D. Zlobina, Maria S. Kharlap,
Karapet V. Davtyan

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
10, 3 build., Petroverigsky per., Moscow, 101990, Russian Federation

Abstract

The review presents current data on atrial fibrillation (AF) recurrences after catheter-based interventional treatment. The most significant predictors described in various foreign and domestic sources are considered, and the most common in

✉ Арипова Назира Рустамовна, e-mail: anazira9696@gmail.com.

clinical practice scales for assessing the development of AF recurrences after intervention at the pulmonary vein orifices are presented. Unfortunately, currently there is no clear exhaustive validated scale to assess the occurrence of very late arrhythmia recurrence, but due to the high social and medical significance of this problem, the development of this scale represents an actual and demanded direction of modern arrhythmology. An analysis of clinical studies was carried out based on articles indexed in the Scopus, Higher Attestation Commission, Russian Science Citation Index, PubMed, and Web of Science databases.

Keywords:	atrial fibrillation, catheter ablation, late recurrences of atrial fibrillation, very late recurrences of atrial fibrillation, prediction of very late arrhythmia recurrence.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Aripova N.R., Abdullaeva A.A., Zlobina P.D., Kharlap M.S., Davtyan K.V. Pathogenesis, predictors and prognostic scales for assessing the risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter treatment: a review of the literature. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):55–60. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-55-60 .

Актуальность

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых распространенных нарушений ритма сердца [1]. Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2%, при этом регистрируется тенденция к увеличению частоты возникновения ФП у лиц старшей возрастной группы. Так, в возрасте 40–50 лет ФП встречается менее чем у 1% лиц, тогда как в возрасте 80 лет – от 5 до 15% [2, 3]. В связи с улучшением качества жизни и качества оказания медицинской помощи в настоящее время отмечается выраженная тенденция к увеличению продолжительности жизни, что делает проблему верификации, лечения, диспансерного наблюдения и реабилитации у пациентов с ФП все более актуальной [4]. Принимая во внимание данные о распространенности, частоте возникновения осложнений, приводящих к инвалидизации и снижению уровня и качества жизни, ФП является важной проблемой как с медицинской, так и с экономической точки зрения [5, 6].

Патогенез фибрилляции предсердий

В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании механизмов возникновения ФП (триггеров) и субстрата, способного поддержать данное нарушение ритма. В большинстве случаев развитие устойчивого пароксизма ФП происходит на фоне структурного ремоделирования миокарда предсердий [7]. Структурное ремоделирование мышечных волокон предсердий приводит к электрической диссоциации проведения импульсов между мышечными волокнами, что в конечном итоге ведет к возникновению множественных небольших очагов циркуляции возбуждения (re-entry), которые могут поддерживать аритмию. В большинстве случаев наиболее важную роль в индукции и поддержании ФП играет структура муфт легочных вен (ЛВ), поскольку данная область обладает более коротким рефрактерным периодом [8]. Однако, несмотря на широкое развитие данной теории возникновения ФП как одной из ведущих, в некоторых ситуациях достоверно определить этиологию ФП не удается, в связи с чем также были выделены достоверные факторы риска развития и прогрессирования ФП – возраст, ожирение, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС),

сердечная недостаточность II–IV ФК по NYHA, нарушение функции щитовидной железы, синдром обструктивного апноэ сна и приобретенные или врожденные структурные патологии сердца [9–11].

Основы лечения фибрилляции предсердий

Кроме назначения препаратов, направленных на профилактику тромбоэмболических осложнений (в первую очередь острого нарушения мозгового кровообращения), а также контроля коморбидных состояний, перед клинистом очень часто встает вопрос о назначении консервативной антиаритмической терапии и определения показаний к проведению интервенционных катетерных методов лечения ФП. В связи с наличием различных этиопатогенетических механизмов поддержания ФП, различной биодоступностью препаратов в различных очагах аритмии, наличием сопутствующих заболеваний и коморбидности, а также непосредственного проаритмогенного действия препаратов эффективность консервативного лечения ФП, по разным источникам не превышает 40–60% [12]. Учитывая доказанную роль муфт ЛВ в индукции и поддержании ФП, были предложены интервенционные методы изоляции данной анатомической области.

Неоднократно проводились исследования с целью оценки эффективности катетерных методов лечения. Учитывая проблемы, связанные с эффективностью использования различных консервативных схем антиаритмической терапии, катетерная абляция на сегодняшний день является методом выбора у пациентов с ФП, резистентной к антиаритмической терапии [13]. В ряде метаанализов показано, что радиочастотная изоляция ЛВ может рассматриваться в качестве терапии первой линии у пациентов с пароксизмальной формой ФП. По данным систематического метаанализа 2009 г., в котором изучалось 31 исследование, вероятность успеха первичной интервенционной процедуры составляет 57%, а вероятность успеха повторных процедур – 71% у пациентов, получающих радиочастотную абляцию (РЧА) без какой-либо антиаритмической лекарственной терапии [14].

С 2012 г. использование катетерных методов лечения ФП, устойчивой к лекарственной терапии, относится к IA классу рекомендаций, а изоляция устьев ЛВ является основным принципом достижения эффекта [8, 13, 15]. На сегодняшний день существуют 2 основных способа изо-

ляции ЛВ: РЧА и криобаллонная абляция (КБА). Использование жидкого азота и охлаждение ткани до -80°C приводит к нарушению электрической активности в клетке [16]. Использование КБА в широкой практике также укрепило позиции катетерного лечения ФП, так как у РЧА есть ряд ограничений, среди которых наиболее значимыми являются оператор-зависимость и длинная кривая обучаемости. Поэтому широкое использование КБА произвело фурор в мире электрофизиологии. Проводилось множество исследований, в которых исследователи пытались выяснить, какой из методов эффективнее и безопаснее.

Впервые данные методы сравнивались в исследовании Fire and Ice. Были проанализированы данные 762 пациентов, по результатам которых сделан вывод, что КБА не уступает по эффективности и безопасности РЧА, при этом в группе КБА пациенты имели меньшее количество повторных госпитализаций, повторных вмешательств и кардиоверсий. В рамках сравнения безопасности процедур, по результатам представленного исследования, основным осложнением при проведении РЧА являлась тампонада сердца (1–2%), что не было характерно для КБА, для которой основным видом осложнения являлся парез диафрагмального нерва, возникающий вследствие холодового повреждения из-за анатомически близкого расположения к правым ЛВ [17].

В сравнении с антиаритмической медикаментозной терапией катетерная абляция помогает достичь лучшего качества жизни [18, 19]. Кроме этого, полученные данные, свидетельствующие о положительном влиянии катетерных методов лечения ФП на функцию левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с сердечной недостаточностью [20]. Таким образом, в современных реалиях, учитывая результаты появляющихся новых результатов регистровых исследований и метаанализов, говорящих о высокой эффективности и безопасности, фокус лечения пациентов с ФП переносится в сторону интервенционных процедур.

Классификация рецидивов фибрилляции предсердий после проведенного катетерного вмешательства

Рецидивы ФП после оперативного лечения по временным промежуткам подразделяют на три категории: ранние (до 3 мес. после первичной операции), поздние (от 3 мес. до 1 года) и очень поздние (более 1 года). Причиной ранних и поздних рецидивов являются сохраняющееся воспаление и образование неоднородной рубцовой ткани, а также восстановление проведения из ЛВ (97%) [13].

Предикторы и механизм возникновения очень поздних рецидивов в настоящее время недостаточно изучены, равно как и прогностические шкалы, позволяющие с той или иной степенью уверенности говорить о риске рецидива ФП после катетерного лечения нарушений ритма сердца.

Цель данного обзора: систематизация современных публикаций на тему патогенеза, предикторов и прогностических шкал оценки риска возникновения рецидивов ФП после проведенного катетерного лечения.

Предикторы рецидивирования фибрилляции предсердий после катетерного вмешательства и существующие прогностические шкалы

Исследование, проведенное в 2008 г. в Нью-Йорке с 28-месячным наблюдением за пациентами с ФП после катетерной абляции, показало, что очень поздний реци-

див ФП встречается у 8,7% пациентов [21]. Согласно результатам исследования от 2011 г., ремиссия после катетерных методов лечения наблюдалась у 87%, 81% и 63% пациентов при 1, 2 и 5 годах наблюдения соответственно, что показывает постепенное увеличение частоты рецидивов с течением времени [22]. Данная закономерность также подчеркивается в консенсусном заявлении экспертов по РЧА ФП от 2017 г., где доказана прямая связь между продолжительностью наблюдения и увеличением вероятности рецидивов аритмии [13]. Таким образом, в связи со стойким укреплением позиций катетерных интервенций как основного метода лечения ФП выросла потребность в выявлении пациентов с высоким риском развития рецидива ФП после абляции.

Первые попытки определения предикторов очень поздних рецидивов ФП после катетерного лечения были проведены в уже известном американском исследовании от 2008 г. В когорте пациентов с очень поздним рецидивом ФП значительно чаще по сравнению с другими участниками исследования встречались такие распространенные факторы риска сердечно-сосудистой патологии, как АГ и дислипидемия [21]. В ряде других исследований доказана роль возраста, АГ, СД, сердечной недостаточности, субклинического гипертиреоза, ожирения и ночного апноэ сна как факторов риска развития рецидивов ФП [23, 24]. Непосредственными звеньями патогенеза возникновения очень поздних рецидивов ФП является восстановление проведения легочных вен, а также появление эктопических участков триггерной активности вне ЛВ [25].

Учитывая вышеописанные факторы риска рецидивов ФП, а также широкое распространение шкал CHADS2 и CHA2DS2-VASc в клинической практике для определения риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, первоначально были предприняты попытки определения возможной прогностической значимости данных шкал и для прогнозирования рецидива ФП после катетерных методов лечения нарушений ритма сердца. В исследование, проведенное в 2013 г., были включены 126 (78 мужчин, средний возраст 61 год) пациентов с симптоматической пароксизмальной ФП. Период наблюдения составил 16 мес.; 89 пациентов (70,6%) находились в стойкой ремиссии. Частота рецидивов ФП постепенно увеличивалась с увеличением баллов по шкале CHADS2 и CHA2DS2-VASc. Также у пациентов с высокими баллами по этим шкалам, значительно больше размер левого предсердия, что связано со структурным ремоделированием легочной артерии. Согласно итогам проведенного исследования, количество баллов ≥ 2 как в CHADS2 (чувствительность = 46% и специфичность = 79%), так и в CHA2DS2-VASc (чувствительность = 57% и специфичность = 65%) имеет посредственное прогностическое значение для рецидивов ФП. Также стоит отметить, что данная шкала применялась для прогнозирования любых рецидивов ФП после катетерного вмешательства вне зависимости от времени, прошедшего после проведенной абляции [19]. Спустя несколько лет после проведенного исследования шкала CHA2DS2-VASc продолжает использоваться для оценки риска тромбоэмболических осложнений, однако как шкала для оценки прогноза рецидивирования ФП она так и не применяется.

Шкала HATCH (включающая в себя АГ, возраст старше 75 лет, транзиторную ишемическую атаку или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе,

хроническую обструктивную болезнь легких и сердечную недостаточность) направлена на прогнозирование появления ФП после катетерного лечения типичного трепетания предсердий. В 2015 г. на 216 пациентах было проведено исследование для оценки применимости данной шкалы для выявления лиц с высоким риском возникновения ФП после проведенной аблации кавотрикуспидального истмуса. Многомерный регрессионный анализ Кокса показал, что оценка HATCH (hazard ratio 1,784; 95% confidence interval 1,352–2,324; $p < 0,001$) и диаметр левого предсердия (hazard ratio 1,270; 95% confidence interval 1,115–1,426; $p < 0,001$) были независимо связаны с появлением ФП после аблации типичного трепетания предсердий [26].

Практически одновременно с ранее описанными была разработана шкала BASE-AF2, включающая индекс массы тела более 28 кг/м², расширение предсердий более 40 мм, курение, ранний рецидив ФП (до 3 мес.), форму ФП (пароксизмальная, персистирующая), продолжительность (более 6 лет). В исследовании по ее прогностической значимости наблюдались в общей сложности 236 пациентов после проведенной КБА в течение 12–30 мес. 74,5% пациентов были в стойкой ремиссии, из них только у 21,1% оценка по BASE-AF2 составила 3 и более баллов. ROC-анализ подтвердил, что у пациентов с суммой баллов 3 и более рецидивы случались чаще (чувствительность = 80,8%, специфичность = 91,6%) [18].

Учитывая низкую прогностическую значимость известных доступных на тот момент шкал, предпринимались попытки создания простой оценочной системы риска рецидива ФП после катетерных процедур. В 2015 г. была сформирована шкала APPLE, включающая в себя такие факторы, как возраст > 65 лет, персистирующую форму ФП, снижение скорости клубочковой фильтрации (< 60 мл/мин/1,73 м²), передне-задний размер левого предсердия ≥ 43 мм и снижение фракции выброса < 50%. В исследовании, проведенном в Лейпциге с периодом наблюдения в 12 мес., были включены 1145 пациентов (60 ± 10 лет, 65% мужчин, 62% с пароксизмальной ФП). Пациенты с рецидивами ФП были старше, с большей вероятностью имели постоянную ФП, нарушение функции почек, имели больший диаметр левого предсердия и более низкую фракцию выброса. Данное исследование является одним из самых крупных по количеству включенных пациентов. Было доказано превосходство

данной шкалы по сравнению с существующими шкалами CHADS2 и CHA2DS2-VASc, однако шкалы ALARMEc и BASE-AF2 продемонстрировали лучшее прогностическое значение [20].

В связи с этим попытки создания шкалы для оценки очень поздних рецидивов ФП продолжились далее. В 2017 г. ретроспективно создана шкала MB-LATER, учитывающая мужской пол, наличие блокады ножек пучка Гиса, левое предсердие ≥ 47 мм, форму ФП (пароксизмальная, персистирующая или длительно персистирующая) и наличие раннего рецидива. Было доказано преимущество данной шкалы перед уже существующими APPLE, ALARMEc, BASE-AF2, CHADS2, CHA2VASc или HATCH (AUC 0,716; 0,671; 0,648; 0,552; 0,519 и 0,583 соответственно). Изоляция ЛВ была достигнута в 975/980 (99,5%) случаях. Крупные осложнения возникли у 3 пациентов (1,2%); внутривидеопроцедурная перикардальная тампонада, которая была успешно разрешена чрескожным дренажем у 2 пациентов, и бедренная артериовенозная фистула, которая была устранена хирургическим путем. Незначительные осложнения наблюдались у 11 пациентов (4,6%): временный парез диафрагмального нерва – у 3 пациентов, паховая гематома и / или псевдоаневризма – у 8 пациентов [23]. Несмотря на то, что шкала MB-LATER – единственная из всех существующих для оценки очень поздних рецидивов ФП, широко в клиническую практику она внедрена не была.

Заключение

Подводя итоги выполненного обзора научной литературы, можно отметить, что, несмотря на значимый прогресс в технической стороне проведения изоляции ЛВ различными методиками, в настоящее время поиск прогностической шкалы рецидивов ФП базируется на тех же принципах клинической и инструментальной диагностики, которые использовались в приведенных ранее работах. Существующие в настоящее время прогностические шкалы оценки риска рецидива ФП после катетерных методов лечения не обладают достаточной точностью и не могут быть широко внедрены в рутинную клиническую практику.

Именно в этой связи создание собственной шкалы прогнозирования очень поздних рецидивов ФП у пациентов после проведенного катетерного вмешательства представляет собой актуальное и востребованное направление современной аритмологии.

Литература / References

- Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M., Benjamin E.J. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2015;129(8):837–847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86(5):516–521. DOI: 10.1136/heart.86.5.516.
- Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., Kors J.A., van Herpen G., Stricker B.H. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.* 2006;27(8):949–953. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi825.
- Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., Schulman K.L. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am. J. Cardiol.* 2009;104:1534–1539. DOI: 10.1093/eurpace/eun369.
- Thrall G., Lane D., Carroll D., Lip G.Y. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am. J. Med.* 2006;119:448.e1–19. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.10.057.
- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., Henault L.E., Selby J.V. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370–2375. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370.
- Nabauer M., Gerth A., Limbourg T., Schneider S., Oeff M., Kirchhof P. et al. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11(4):423–434. DOI: 10.1093/eurpace/eun369.
- Haïssaguerre M., Jaïs P., Shah D.C., Takahashi A., Hocini M., Quiniou G. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(10):659–666. DOI: 10.1056/NEJM199809033391003.
- Nieuwlaar R., Capucci A., Camm A.J., Olsson S.B., Andresen D., Davies D.W. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.* 2005;26:2422–2434. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi505.
- Wong C.X., Sullivan T., Sun M.T., Mahajan R., Pathak R.K., Middeldorp M. et al. Obesity and the risk of incident, postoperative, and post-ablation atrial fibrillation: A meta-analysis of 626 603 individuals in 51 studies. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2015;1(3):139–152. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.04.004.

11. Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И., Аракелян М.Г., Лифанова Л.С., Шляппо М.А. и др. Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов. *Кардиология*. 2018;58(7):58–64. Golukhova E.Z., Gromova O.I., Bulaeva N.I., Arakelyan M.G., Lifanova L.S., Shlyappo M.A. et al. Epicardial fat and atrial fibrillation: the role of profibrinogenic mediators. *Kardiologiya*. 2018;58(7):59–65. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10145.
12. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery. *Eur. Heart J.* 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
13. Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *EP Europace*. 2018;20(1):e1–e160. DOI: 10.1093/europace/eux274.
14. Calkins H., Reynolds M.R., Spector P., Sondhi M., Xu Y., Martin A. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009;2(4):349–361. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.824789.
15. Verma A., Jiang C.Y., Betts T.R., Chen J., Deisenhofer I., Mantovan R. et al.; STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(19):1812–1822. DOI: 10.1056/NEJMoa1408288.
16. Gage A.A., Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. 1998;37(3):171–186. DOI: 10.1006/cryo.1998.2115.
17. Kuck K.H., Brugada J., Fürnkranz A., Metzner A., Ouyang F., Chun K.R.; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(23):2235–2245. DOI: 10.1056/NEJMoa1602014.
18. Canpolat U., Aytemir K., Yorgun H., Şahiner L., Kaya E.B., Oto A. A proposal for a new scoring system in the prediction of catheter ablation outcomes: promising results from the Turkish Cryoablation Registry. *Int. J. Cardiol.* 2013;169(3):201206. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.097.
19. Letsas K.P., Efremidis M., Giannopoulos G., Deftereos S., Lioni L., Korantzopoulos P. et al. CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores as predictors of left atrial ablation outcomes for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16(2):202–207. DOI: 10.193/europace/eut210.
20. Kornej J., Hindricks G., Shoemaker M.B., Husser D., Arya A., Sommer P. et al. The Apple score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin. Res. Cardiol.* 2015;104(10):871–876. DOI: 10.1007/s00392-015-0856-x.
21. Shah A.N., Mittal S., Sichrovsky T.C., Cotiga D., Arshad A., Maleki K. et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008;19(7):661–667. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01101.x.
22. Weerasooriya R., Khairy P., Litalien J., Macle L., Hocini M., Sacher F. et al. Catheter ablation for atrial fibrillation. Are results maintained at 5 years of follow-up? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57(2):160–166. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.061.
23. Mujović N., Marinković M., Marković N., Shantsila A., Lip G.Y., Potpara T.S. Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: the MB-LATER clinical score. *Sci. Rep.* 2017;7:40828. DOI: 10.1038/srep40828.
24. Kornej J., Schumacher K., Dinov B., Kosich F., Sommer P., Arya A. et al. Prediction of electro-anatomical substrate and arrhythmia recurrences using APPLE, DR-FLASH and MB-LATER scores in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *Sci. Rep.* 2018;8(1):12686. DOI: 10.1038/s41598-018-31133-x.
25. Mainigi S.K., Sauer W.H., Cooper J.M., Dixit S., Gerstenfeld E.P., Callans D.J. et al. Incidence and predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after ablation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007;18(1):69–74. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00646.x.
26. Chen K., Bai R., Deng W., Gao C., Zhang J., Wang X. et al. HATCH score in the prediction of new-onset atrial fibrillation after catheter ablation of typical atrial flutter. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1483–1489. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.04.008.

Информация о вкладе авторов

Арипова Н.Р. – сбор и анализ материала, принятие участия в написании черновика рукописи и переработке статьи, обосновании рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Абдуллаева А.А. – анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Злобина П.Д. – принятие участия в написании черновика рукописи, переработке статьи и выполнении интеллектуально значимой работы.

Харлап М.С. – внесение существенного вклада в концепцию и дизайн, получение данных, анализ и интерпретация данных.

Давтян К.В. – идея, внесение существенного вклада в концепцию и дизайн, получение данных, анализ и интерпретацию данных, редактирование статьи.

Сведения об авторах

Арипова Назира Рустамовна, аспирант, отдел нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3483-3380.

E-mail: aishat.abdullaeva@yandex.ru.

Абдуллаева Айшат Алигаджиевна, аспирант, отдел нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0009-0000-6297-5741.

E-mail: anazira9696@gmail.com.

Злобина Полина Дмитриевна, аспирант, отдел нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1544-4902.

E-mail: paska0@mail.ru.

Information on author contributions

Aripova N.R. – data collection and analysis, manuscript draft writing, review of the article and critical intellectual content.

Abdullaeva A.A. – manuscript draft writing and review of the article and critical intellectual content.

Zlobina P.D. – manuscript draft writing and review of the article and critical intellectual content.

Kharlap M.S. – article concept and design, data acquisition, and data analysis and interpretation.

Davtyan K.V. – an idea, contribution to concept and design, data acquisition, analysis and interpretation, article editing.

Information about the authors

Nazira R. Aripova, Graduate Student, Cardiac Arrhythmia Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0009-0000-6297-5741.

E-mail: anazira9696@gmail.com.

Aishat A. Abdullaeva, Graduate Student, Cardiac Arrhythmia Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0009-0000-6297-5741.

E-mail: aishat.abdullaeva@yandex.ru.

Polina D. Zlobina, Graduate Student, Cardiac Arrhythmia Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-1544-4902.

E-mail: paska0@mail.ru.

Maria S. Kharlap, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Cardiac Arrhythmia Department, National Medical Research Center for




Харлап Мария Сергеевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6855-4857.

E-mail: kharlapmaria@yahoo.com.

Давтян Карапет Воваевич, д-р мед. наук, руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3788-3997.

E-mail: kdavtyan@gnicpm.ru.

 **Арипова Назира Рустамовна**, e-mail: aishat.abdullaeva@yandex.ru.

Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-6855-4857.

E-mail: kharlapmaria@yahoo.com.

Karapet V. Davtyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Cardiac Arrhythmia Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-3788-3997.

E-mail: doctordavtyan@mail.ru.

 **Nazira R. Aripova**, e-mail: anazira9696@gmail.com.

Received October 10, 2023

Поступила 10.10.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-61-69>
УДК 616.12-008.46-092:574.24:575.04

Эпигенетические факторы сердечной недостаточности (обзор)

А.Н. Кучер, М.С. Назаренко

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634050, Российская Федерация, Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10

Аннотация

Сердечная недостаточность (СН) – широко распространенный синдром, приводящий к существенному снижению качества жизни пациентов. Одним из перспективных направлений в изучении СН является эпигенетика, позволяющая рассматривать патогенез данного синдрома на новом молекулярном уровне. Настоящий обзор посвящен обобщению исследований, связанных с изучением эпигенетических процессов (модификация гистонов, метилирование ДНК, изменение экспрессии регуляторных некодирующих РНК), сопровождающих развитие СН. Эпигенетические исследования СН не только подтвердили клиническую и этиологическую гетерогенность данного синдрома, но и расширили спектр маркеров, потенциально значимых для диагностики, а также открыли новые стратегии разработки лекарственных препаратов.

Ключевые слова:	сердечная недостаточность, кардиомиопатии, эпигенетические факторы.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования.
Для цитирования:	Кучер А.Н., Назаренко М.С. Эпигенетические факторы сердечной недостаточности (обзор). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):61–69. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-61-69 .

Epigenetic factors of heart failure (review)

Aksana N. Kucher, Maria S. Nazarenko

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 10, Embankment Ushaiki str., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Heart failure (HF) is a widespread syndrome that leads to a significant decrease in the quality of life of patients. Epigenetics is one of the most promising areas of HF research, which allows us to consider the pathogenesis of this syndrome at a new molecular level. This review summarizes the studies of epigenetic processes (histone modification, DNA methylation, changes in the expression of regulatory non-coding RNAs) that accompany HF development. Epigenetic studies of HF not only confirmed the clinical and etiological heterogeneity of this syndrome, but also expanded the range of potential diagnostic markers and opened up new drug development strategies.

Keywords:	heart failure, cardiomyopathies, epigenetic factors, genetic factors.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	this work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education.
For citation:	Kucher A.N., Nazarenko M.S. Epigenetic factors of heart failure (review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):61–69. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-61-69 .

✉ Назаренко Мария Сергеевна, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

Введение

Сердечная недостаточность (СН) – это распространенный клинический синдром, существенно снижающий качество жизни пациентов [1, 2]. Развитию СН могут способствовать генетические факторы (включая редкие патогенные варианты генов кардиомиопатий и распространенные генетические варианты) [3], эффекты которых могут усиливаться при неблагоприятных воздействиях среды [2]. Многие генетические варианты, ассоциированные с риском развития СН, могут быть вовлечены в эпигенетическую регуляцию [3]. Этот факт, а также данные транскриптомных исследований (изменение экспрессионных профилей по мере развития патологического процесса и их нормализация после отмены неблагоприятного воздействия) [4, 5] указывают на потенциальную значимость эпигенетических факторов в прогрессии СН.

Известны различные эпигенетические процессы, определяющие функционирование генома, среди которых наиболее активно изучаются модификации гистонов (в частности метилирование и ацетилирование), метилирование ДНК, изменение уровня экспрессии генов различных некодирующих РНК (микроРНК, днРНК, сiсРНК и др.). Эпигенетические механизмы реализуются на различных уровнях (моделирование хроматина, экспрессия, транскрипция и др.), они функционально связаны между собой и зависимы от генетических особенностей как белок-кодирующих генов, продукты которых вовлечены в эпигенетические процессы, так и их мишеней.

Эпигенетические исследования направлены на уточнение патогенеза СН, выявление диагностических маркеров, обсуждается возможность поиска новых мишеней лекарственных препаратов на основе эпигенетических маркеров [6–9]. Высказывается мнение, что уже в ближайшие десятилетия детальное изучение индивидуального эпигенетического ландшафта при СН (особенно с сохраненной фракцией выброса (ФВ)) позволит подойти к разработке персонализированных диагностических эпигенетических биомаркеров и методов лечения на их основе [10].

В настоящем обзоре будут обобщены результаты исследований, посвященных изучению значимости эпигенетических механизмов в развитии СН.

Эпигенетические факторы в развитии СН

Значимость эпигенетических факторов установлена в развитии и различных кардиомиопатий (КМП), и СН [6, 11–13]. При развитии КМП (дилатационной – ДКМП, гипертрофической – ГКМП, рестриктивной – РКМП, аритмогенной, ишемической – ИКМП) в миокарде происходят изменения на эпигенетическом уровне, что приводит к нарушению функциональной активности генов и дисбалансу метаболических путей, в том числе патогенетически значимых для развития заболеваний сердца. Установлено, что изменение ацетилирования и метилирования гистонов в миокарде левого желудочка (ЛЖ) пациентов с ДКМП приводит к изменению структуры и доступности хроматина для регуляторных молекул, что сказывается на экспрессии генов, в том числе и ассоциированных с СН [14]. Так, при СН в клетках миокарда регистрировали снижение более чем на 45% метки активного промотора H3K4me3 по сравнению с образцами миокарда контрольной группы. Интересно, что на основании этого маркера удалось выявить ранее недиагностированный случай бессимптомной СН (ре-анализ клинических данных выявил умеренное

снижение ФВ ЛЖ (37%)) [14]. В другом исследовании при ГКМП в миокарде пациентов, несущих патогенные варианты в гене *MYBPC3*, регистрировали изменение ацетилирования гистонов и экспрессии генов [15].

Изменения в модификациях гистонов миокарда могут быть обусловлены нарушением в работе (чаще на уровне экспрессии) генов, продукты которых участвуют в этих процессах. На модельных объектах показано, что гистон-лизинметилтрансфераза 2 (EHMT2, известна также как G9a) ингибирует экспрессию *BDNF* посредством модификации H3K9me2, тем самым нарушая сигнальный путь TrkB и усугубляя развитие СН [16]. В миокарде при СН у пациентов с КМП (ДКМП, обструктивной ГКМП и ИКМП) установлен повышенный уровень экспрессии ДНК-метилтрансфераз, ответственных за метилирование ДНК *de novo*: DNMT3A – в 1,3 раза, DNMT3B – в 2,1 раза [17]. На животных моделях (мыши) показано, что после инфаркта в миокарде регистрируют изменение экспрессии ряда генов, белковые продукты которых участвуют как в модификации гистонов (*Mettl11b*, *HDAC3*, *HDAC11* и генов, связанных с убиквитинированием), так и кодирующих регуляторные РНК (в частности малые ядрышковые РНК – snoRNAs), которые авторы отнесли к числу новых регуляторов при СН [18].

Эпигенетические изменения наблюдали в миокарде при исследовании пациентов с терминальной стадией неишемической ДКМП [19]. У этих пациентов в ЛЖ до имплантации вспомогательного устройства (left ventricular assist device – LVAD), по сравнению с интактным ЛЖ, уровень метилированных гистонов (H3K4me3, H3K9me2, H3K9me3 и H4K20me3) был значительно ниже, а ацетилированных гистонов (H3K9ac) – выше. После имплантации вспомогательного устройства изменялась экспрессия ферментов, регулирующих метилирование H3K9 (экспрессия H3K9 метилтрансферазы, SUV39H1, увеличивалась, а H3K9 деметилаз JMJDs – JMJD1A, JMJD2A и JMJD2D – уменьшалась), а также увеличился уровень H3K4me3, H3K9me2 и H3K9me3. Кроме того, в этом исследовании экспрессия предсердного натрийуретического пептида (ANP) и мозгового натрийуретического пептида (BNP) в миокарде отрицательно коррелировала с уровнем H3K9me2 и H3K9me3 [19].

Ферменты, участвующие в модификации гистонов, также зависят от средовых воздействий, которые способны приводить к развитию КМП. Например, деацетилазы гистонов класса II (в частности HDAC9) действуют как чувствительные к сигналам стресса супрессоры программы транскрипции, управляющей гипертрофией сердца и СН [20].

Таким образом, модификации гистонов и ферменты, участвующие в этих процессах, могут быть информативны для оценки функционального состояния сердца и риска развития СН.

Метилирование ДНК – это еще один эпигенетический процесс, который задействован в регуляции экспрессии генов. К настоящему времени накоплены многочисленные данные об изменении уровня метилирования ДНК в миокарде и в крови пациентов с КМП и СН (табл. 1), что позволяет сделать некоторые обобщения. Прежде всего следует отметить, что при развитии СН регистрируются изменения метилирования ДНК в различных регионах генома. Спектр дифференциально-метилированных регионов (ДМР) и генов (ДМГ) различен при разной этиологии СН. Так, в перегородке ЛЖ у пациентов с СН, вызванной обструктивной ГКМП, зарегистрировано лишь 5 ДМР, ИКМП – 55 ДМР, ДКМП – 151 ДМР. Этот результат согла-

суется с данными транскриптомных исследований, согласно которым экспрессионные профили тканей также зависят от этиологии СН (см. табл. 1, а также [3]). Изме-

нение статуса метилирования ДНК зарегистрировано как для белок-кодирующих генов, так и генов некодирующих РНК, выполняющих регуляторную функцию.

Таблица 1. Примеры эпигенетических модификаций в миокарде и в крови пациентов с кардиомиопатией и сердечной недостаточностью
Table 1. Examples of epigenetic changes in the myocardium and in the blood of patients with cardiomyopathy and heart failure

Сравниваемые группы (этиология), выборки, n Comparing groups (etiology), samples, n	Ткань Tissue	Результаты Results	Источ- ник Source
Метилирование ДНК DNA methylation			
СН (обструктивная ГКМП, ИКМП, ДКМП), n = 30 – контроль, n = 6 HF (obstructive HCM, ICMP, DCM), n = 30 – control, n = 6	Перегородка ЛЖ LV septum	62678 ДМР, при сравнении подгрупп с СН выявлено 195 уникальных ДМГ 62678 DMRs; the comparison of subgroups with HF identified 195 unique DMGs	[17]
СН (обструктивная ГКМП), n = 12 – контроль, n = 9 HF (obstructive HCM), n = 12 – control, n = 9	Перегородка ЛЖ LV septum	5 ДМР: 4 белок-кодирующих гена (3↑, 1↓), 1 ген нкРНК (↓) 5 DMRs: 4 protein-coding genes (3↑, 1↓), 1 ncRNA gene (↓)	
СН (ИКМП), n = 9 – контроль, n = 9 HF (ICMP), n = 9 – control, n = 9	Перегородка ЛЖ LV septum	55 ДМР: 51 белок-кодирующий ген (8↑, 43↓), 5 генов нкРНК (3↑, 2↓). 55 DMRs: 51 protein-coding genes (8↑, 43↓), 5 ncRNA genes (3↑, 2↓).	
СН (ДКМП), n = 9 – контроль, n = 9 HF (DCM), n = 9 – control, n = 9	Перегородка ЛЖ LV septum	151 ДМР: 131 белок-кодирующий гена (13↑, 118↓), 17 генов нкРНК (3↑, 14↓). 151 DMRs: 131 protein-coding genes (13↑, 118↓), 17 ncRNA genes (3↑, 14↓).	
СН (ИКМП), n = 5 – СН (неишемическая КМП), n = 6 HF (ICMP), n = 5 – HF (non-ischemic CMP), n = 6	Миокард ЛЖ LV myocardium	61233 ДМ CpG-сайта, в т.ч.: проксимальнее (1,5кб) промотора гена – 11946 CpG, в теле гена – 9211 CpG, в 5'UTR – 5244 CpG, в 3'UTR – 228 CpG 61 233 DM CpG sites, including: 11 946 CpGs proximal (1.5 kb) to the gene promoter, 9 211 CpGs in the gene body, 5 244 CpGs in the 5'UTR and 228 CpGs in the 3'UTR	[21]
СН (ДКМП), n = 34 – контроль, n = 21 HF (DCM), n = 34 – control, n = 21	Миокард ЛЖ LV myocardium	ДМ 22871 (4%) из 644354 областей экзонов, локализованных в регионах 8631 (14%) из 60153 белок-кодирующих генов и генов нкРНК; ДМ 13223 из 394247 (3%) зондов; ДМ 706 пар интрон-экзон для 630 генов, и 650 пар экзон-интрон для 564 генов DM 22871 (4%) out of 644354 exon regions located in 8631 (14%) regions out of 60153 protein-coding genes and ncRNA genes; DM 13223 out of 394247 (3%) probes; DM 706 intron-exon pairs for 630 genes, and 650 exon-intron pairs for 564 genes	[22]
Тяжелая СН при ИБС, n = 10, ИБС без СН, n = 10, мужчины Severe HF in CAD patients, n = 10, CAD patient without HF, n = 10, men	Кровь Blood	68 ДМР, из них 48 расположены в теле генов, 25 – рядом с энхансерами; ДМ↓: 19 белок-кодирующих генов и 4 гена нкРНК; ДМ↑: 19 белок-кодирующих генов и 12 генов нкРНК 68 DMRs, of which 48 are located in the gene body, 25 are located near the enhancers; DM↓: 19 protein-coding genes and 4 ncRNA genes; DM↑: 19 protein-coding genes and 12 ncRNA genes	[23]
Экспрессия некодирующих РНК Expression of non-coding RNAs			
СН (РКМП + ИБС + патология клапанов), n = 18 – контроль, n = 6 HF (RCMP + CAD + valvular heart disease), n = 18 – control, n = 6	Миокард Myocardium	2402 ДЭГ circРНК, в т.ч. 165 circРНК – общие для трех подгрупп с разной этиологией (112↑ и 53↓); 120 ДЭГ микроРНК; 15 микроРНК – общие для трех подгрупп с разной этиологией (12↑ и 3↓). 2402 DEGs of circRNA, including 165 circRNAs shared between the three subgroups with different etiologies (112↑ and 53↓); 120 DEGs of miRNA; 15 miRNAs are shared between the three subgroups with different etiologies (12↑ and 3↓).	[4]
СН (РКМП), n = 6 – контроль, n = 6 HF (RCMP), n = 6 – control, n = 6	Миокард Myocardium	374 ДЭГ circРНК, 25 ДЭГ микроРНК 374 DEGs of circRNA, 25 DEGs of miRNA	
СН (ИБС), n = 6 – контроль, n = 6 HF (CAD), n = 6 – control, n = 6	Миокард Myocardium	1120 ДЭГ circРНК, 17 ДЭГ микроРНК 1120 DEGs of circRNA, 17 DEGs of miRNA	
СН (патология клапанов), n = 6 – контроль, n = 6 HF (valvular heart disease), n = 6 – control, n = 6	Миокард Myocardium	378 ДЭГ circРНК, 34 ДЭГ микроРНК 378 DEGs of circRNA, 34 DEGs of miRNA	
СН (инфаркт миокарда), n = 3 – контроль, n = 3 HF (myocardial infarction), n = 3 – control, n = 3	Кровь Blood	379 ДЭГ днРНК, 42 ДЭГ микроРНК 379 DEGs of lncRNA, 42 DEGs of miRNA	[24]

Примечание: СН – сердечная недостаточность, КМП – кардиомиопатия, ГКМП – гипертрофическая КМП, ИКМП – ишемическая КМП, ДКМП – дилатационная КМП, ИБС – ишемическая болезнь сердца, РКМП – рестриктивная КМП. ДМ – дифференциально метилированный, ДМГ – дифференциально метилированные гены, ДМР – дифференциально метилированные регионы, ДЭГ – дифференциально экспрессирующиеся гены.

Note: HF – heart failure, CMP – cardiomyopathy, HCM – hypertrophic CMP, ICMP – ischemic CMP, DCM – dilated CMP, CAD – coronary artery disease, RCMP – restrictive CMP. DM – differentially methylated, DMG – differentially methylated genes, DMR – differentially methylated regions, DEG – differentially expressed genes.

ДМР обогащены генами, ассоциированными с СН, или генами, которые могут повлиять на эпигенетический статус генома. В частности наблюдали корреляцию между метилированием ДНК и экспрессией генов, связанных

с метаболическими изменениями в миокарде при ишемической СН [21].

С.Р. Vain и соавт. [23] установили, что наибольшие различия по уровню метилирования ДНК в клетках крови

показаны для генов, которые участвуют в эпигенетических процессах – гена *HDAC9*, кодирующего гистон-деацетилазу 9 (участвует в модификации гистонов), и гена микроРНК – *MIR3675*. К числу наиболее перспективных для более детального исследования при СН авторы процитированного исследования отнесли гены *HDAC9*, *JARID2*, *GREM1*, уровень экспрессии которых был снижен, и *PDSS2*, уровень экспрессии которого был повышен в миокарде.

Данные о метилировании 25 CpG-сайтов в клетках крови и 5 клинически значимых показателей (возраст, прием диуретиков, индекс массы тела (ИМТ), альбуминурия и сывороточный креатинин) оказались информативными для оценки на ранней стадии риска развития СН с сохраненной ФВ (AUC = 0,90, 95% CI: 0,88–0,92) [25].

Среди генов *некодирующих РНК* дифференциально экспрессированными при развитии СН в миокарде и в крови пациентов с КМП и СН были гены, кодирующие различные регуляторные молекулы (см. табл. 1) – микроРНК, днРНК, *circРНК* и др. Эти молекулы участвуют в регуляции экспрессии на различных уровнях. МикроРНК путем связывания со своими мишенями на мРНК приводят к репрессии трансляции, причем, как правило, одна микроРНК имеет мишени на разных мРНК, и разные микроРНК могут взаимодействовать с одной и той же мРНК. Длинные некодирующие РНК выполняют различные функции в клетках, в том числе могут выступать в качестве «губки» для микроРНК и других РНК, тем самым блокируя их функцию. Так, днРНК может выступать в качестве конкурирующей эндогенной РНК (*competing endogenous RNA – ceRNA*), если на микроРНК есть общие последовательности для распознавания и для днРНК, и для мРНК, что приводит к формированию регуляторной оси «днРНК – микроРНК – мРНК», влияющей на функциональное состояние клетки. Менее изучены функции *circРНК*, но предполагают, что они также участвуют в регуляции уровня экспрессии генов.

МикроРНК активно изучаются при СН, что позволило провести систематический анализ полученных данных [6, 26]. А. Peterlin и соавт. [6] не выявили существенного перекрытия спектра дифференциально экспрессированных микроРНК среди разных исследований; только пять микроРНК (*miR-1228*, *miR-122*, *miR-423-5p*, *miR-142-3p* и экзосомальная *miR-92b-5p*) были дифференциально экспрессированы в сыворотке, плазме или клетках крови у пациентов с СН по сравнению с контролем более чем в одном включенном в анализ исследовании. Однако обследованные выборки различались по этиологии и клиническим параметрам (по функциональному классу (ФК) сердечной недостаточности NYHA, ФВ, уровню биохимических маркеров и др.), а также тестируемым образцам (цельная кровь, сыворотка, плазма, мононуклеары периферической крови). В то же время гены-мишени этих дифференциально экспрессированных микроРНК были обогащены в сигнальных путях MAPK, TGF β , PI3K-Akt и IL-2, в путях апоптоза, регуляции ангиогенеза и активности p53, т. е. в путях, значимых для функционирования сердца в норме и при развитии патологии [6].

В исследовании N.N. Shen и соавт., опубликованном через 3 года (2022 г.) [26], выявлены 57 постоянно дисрегулированных микроРНК, связанных с СН (исследовались образцы миокарда и плазмы), среди которых 7 микроРНК (*miR-21*, *miR-30c*, *miR-210-3p*, *let-7i-5p*, *miR-129*, *let-7e-5p* и *miR-622*) авторы отнесли к числу потенциальных неинвазивных биомаркеров СН. Такое небольшое число

информативных микроРНК, по данным систематических обзоров, может быть связано с высокой этиологической и клинической гетерогенностью выборок с СН, включенных в исследования. Значимость микроРНК в развитии СН активно изучается и подтверждается в экспериментальных и клинических исследованиях.

Как и при метилировании ДНК, спектр дифференциально экспрессированных некодирующих РНК в миокарде различался при СН разной этиологии. В случае СН при РКМП число ДЭГ, кодирующих *circРНК*, было почти в 3 раза больше, чем и при ИБС, и при патологии клапанов сердца, тогда как для генов микроРНК наблюдалась обратная представленность числа ДЭГ, но их общее количество было меньше, и различия между подгруппами, выделенными на основании этиологических факторов, были менее выражены (см. табл. 1). В общей сложности для трех подгрупп СН, выделенных на основании этиологического фактора, общими в суммарной выборке пациентов с СН были 165 из 2402 ДЭГ *circРНК*, и 15 из 120 ДЭГ микроРНК [4]. Различия по уровню и динамике зарегистрированы для ряда циркулирующих в крови микроРНК между пациентами с острой СН (ОСН) и хронической СН (ХСН) [27]: по сравнению с ХСН при острой ОСН на начальном этапе наблюдения (при госпитализации) уровни циркулирующей *miR-22* были в 1,9 раза выше, *miR-92a* выше в 1,25 раза, а уровни *miR-499* в 5 раз ниже, а затем наблюдалось ступенчатое повышение (через 48, 120 ч) уровней всех трех исследованных микроРНК при ОСН, но не при ХСН.

Следует отметить, что уровень и, соответственно, диагностическая значимость зависят от этиологического фактора СН и для других используемых в практике клинических показателей. Так, медианное значение уровня NT-proBNP в сыворотке крови было самым высоким у больных ИБС (9485 пг/мл), за ними следовала выборка пациентов с ДКМП (8969 пг/мл), с хронической обструктивной болезнью легких (2846 пг/мл) и с анемией (850 пг/мл) [28]. Кроме того, в процитированном исследовании отмечается, что значения NT-proBNP в дополнение к ФВ ЛЖ зависят от возраста, ИМТ и клиренса креатинина, что может привести как к ложноположительному, так и к ложноотрицательному диагнозу СН. В связи с этим представляет интерес оценка патогенетической значимости и, соответственно, диагностической информативности различных микроРНК и других некодирующих РНК.

Взаимодействие между эпигенетическими факторами при СН

Для выявления ключевых управляемых звеньев развития СН на уровне эпигенетических процессов важно понять взаимоотношения между различными компонентами сложной эписистемы, определяющей функциональное состояние клетки, органа и организма в целом. Поэтому все чаще проводятся комплексные исследования, направленные на выявление не отдельных, а совокупности эпигенетических маркеров и их взаимосвязи между собой. Действительно, эпигенетические факторы действуют не изолированно, а комплексно, оказывая значимое влияние на метаболические пути, значимые и для нормального функционирования сердца, и для развития СН.

Интегративный анализ экспрессии (мРНК), метилирования ДНК и уровня микроРНК позволил выделить два подтипа СН с сохраненной ФВ, существенно различающиеся по выживаемости [29]: в группе высокого риска

(16,8% пациентов) пятилетняя смертность составила 63,3%, в группе низкого риска (83,2% пациентов) – 33,0%. После введения поправки на клинические переменные у пациентов с сохраненной ФВ в группе высокого риска вероятность смерти была в 2,43 раза выше, чем в группе низкого риска. Такие различия сопровождались значительными изменениями на транскриптомном и эпигеномном уровнях: в общей сложности между двумя подтипами выборки пациентов с СН с сохраненной ФВ, различающихся по выживаемости и смертности, было идентифицировано 157 дифференциально экспрессируемых мРНК, 2199 аномально метилированных участков ДНК и 121 дифференциально экспрессируемых микроРНК [29].

На модели СН у крыс показано увеличение уровня ДНК-метилтрансферазы 1 (кодируется геном *DNMT1*) в миокарде, вследствие чего усиливается метилирование промоторной области *miR-152-3* и снижается ее экспрессия, что в свою очередь запускает каскад биохимических и клеточных процессов (увеличивается экспрессия гена *ETS1*, активируется транскрипция *RHOH*, ингибируется митохондриальная аутофагия), способствующих развитию СН [30]. Патологический стресс активирует репрессорный комплекс хроматина *Brg1-NdAc-Parp*, что способствует ингибированию в сердце транскрипции днРНК *Mhrt*, развитию гипертрофии и СН, при этом *Mhrt* может противодействовать функции фактора ремоделирования хроматина *Brg1*, и восстановление адекватного уровня данной днРНК предотвращает развитие указанных патологических состояний [31]. Иными словами, для разных эпигенетических механизмов характерно взаимовлияние друг на друга.

днРНК, названная эпигенетическим регулятором, ассоциированным с гипертрофией сердца – *Chaer* (cardiac hypertrophy-associated epigenetic regulator), взаимодействует с каталитической субъединицей *polycomb repressor complex 2* (*PRC2*), впоследствии ингибирует метилирование лизина 27 гистона H3 (*H3K27me3*) и тем самым вовлекается в эпигенетическое перепрограммирование и индукцию генов, участвующих в развитии гипертрофии миокарда [32]. Авторы процитированного исследования заключили, что, управляя уровнем нкРНК *Chaer*, можно предотвратить развитие указанной патологии сердца.

В последние годы стремительно растет число исследований, в которых выявляются регуляторные оси с участи-

ем различных некодирующих РНК (нкРНК – микроРНК – мРНК), значимые для развития СН и представляющие интерес с точки зрения выявления мишеней для разработки новых лекарственных препаратов.

На мышинной модели показано, что *circРНК HRCR* (heart-related *circRNA*) функционирует как эндогенная губка *miR-223* (секвестрирует *miR-223* и ингибирует ее активность), что приводит к увеличению экспрессии гена *ARC* в кардиомиоцитах и ослабляет гипертрофические ответы и риск развития СН [33]. *circRNA_000203*, напротив, усугубляет гипертрофию сердца (увеличивает размер клеток, экспрессию предсердного натрийуретического пептида и тяжелой цепи β -миозина) за счет подавления *miR-26b-5p* и *miR-140-3p*, что приводит к повышению уровней *Gata4* [34].

Показано, что днРНК *NEAT1* способна связывать *miR-129-5p*, и, соответственно, уровень данных регуляторных РНК по-разному изменяется в сыворотке пациентов с хронической СН: *NEAT1* увеличивается, а *miR-129-5p* – снижается [35]. Поскольку наблюдается обратная корреляция между уровнем *miR-129-5p* и *NEAT1*, эти два эпигенетических маркера характеризуются противоположной корреляционной зависимостью с ФК СН по NYHA, с уровнем *BNP* и значениями ФВ ЛЖ.

М. Zhu и соавт. [4] установили, что 16 *circRNA*, которые были отнесены к категории общих дифференциально экспрессируемых нкРНК в миокарде при СН с разной этиологией (РКМП, ИБС, патология клапанов сердца), могут регулировать экспрессию 39 белков, для которых зарегистрирована дифференциальная экспрессия при СН, а 12 *circРНК* могут влиять на уровень микроРНК, экспрессия которых изменяется при СН. То есть в данном исследовании выделены некоторые метаболические пути и оси «*circРНК* – микроРНК – мРНК», потенциально значимые для развития СН.

Идентификация сетей различных взаимодействий между эпигенетическими факторами может улучшить понимание молекулярных основ патогенеза СН.

Диагностическая и прогностическая значимость некодирующих РНК

В ряде исследований отмечается связь между уровнем микроРНК и клинически значимыми при СН показателями (табл. 2).

Таблица 2. Связь микроРНК с клиническими показателями при сердечной недостаточности

Table 2. Association of miRNAs with clinical parameters in heart failure

Патология, ткань Pathology, tissue	микроРНК miRNA	Связь с клиническими показателями при СН/КМП Association with clinical parameters in HF/CMP	Источник Source
СН (острая СН – хроническая СН), сыворотка HF (acute HF – chronic HF), serum	<i>miR-499</i> (↓) <i>miR-499</i> (↓)	<i>BNP</i> (+) <i>BNP</i> (+)	[27]
ДКМП, плазма DCM, plasma	<i>miR-423-5p</i> (↑) <i>miR-423-5p</i> (↑)	<i>NT-proBNP</i> (+) <i>NT-proBNP</i> (+)	[38]
ГКМП, миокард, кардиомиоциты, <i>in vitro</i> HCM, myocardium, cardiomyocytes, <i>in vitro</i>	<i>miR-20a-5p</i> (↑) <i>miR-20a-5p</i> (↑)	Повышение уровня микроРНК приводит к гипертрофии клеток и повышению уровня <i>ANP</i> , снижению мРНК и белка <i>Mfn2</i> Increased level of miRNA leads to cell hypertrophy and increased of <i>ANP</i> level, decreased of <i>Mfn2</i> mRNA and protein	[44]
ИКМП, плазма ICMP, plasma	<i>miR-21</i> (↑) <i>miR-21</i> (↑)	<i>NT-proBNP</i> (+) и ФВ ЛЖ (+) <i>NT-proBNP</i> (+) and <i>LVEF</i> (+)	[36]
Хроническая СН, сыворотка Chronic HF, serum	<i>miR-129-5p</i> (↓); снижается с увеличением ФК СН по NYHA <i>miR-129-5p</i> (↓); decreased with the increase of NYHA classification of HF	<i>BNP</i> (–), ФВ ЛЖ (+) <i>BNP</i> (–), <i>LVEF</i> (+)	[35]

Окончание табл. 2
End of table 2

Патология, ткань Pathology, tissue	микроРНК miRNA	Связь с клиническими показателями при СН/КМП Association with clinical parameters in HF/CMP	Источник Source
Хроническая СН, сыворотка Chronic HF, serum	lncRNA NEAT1 (↑); возрастает с увеличением ФК СН по NYHA lncRNA NEAT1 (↑); upregulated with the increase of NYHA classification of HF	BNP (+), ФВ ЛЖ (–); miR-129-5p (–) BNP (+), LV EF (–); miR-129-5p (–)	[35]
{A} СН, {B} после медикаментозного лечения // после имплантации LVAD, плазма {A} HF, {B} after medical treatment // after implantation LVAD, plasma	{A} miR-654-5p (↓); {B} miR-654-5p (↑/↑); не зависел от стадии СН и этиологического фактора {A} miR-654-5p (↓); {B} miR-654-5p (↑/↑); did not depend on the stage of HF and the etiological factor	NT-proBNP (–) NT-proBNP (–)	[43]
	{A} miR-30a-5p (↑); {B} miR-30a-5p (↓/↓); не зависел от стадии СН и этиологического фактора {A} miR-30a-5p (↑); {B} miR-30a-5p (↓/↓); did not depend on the stage of HF and the etiological factor	NT-proBNP (+) NT-proBNP (+)	
СН, сыворотка HF, serum	микроРНК-132-3p (↑); ↓ в ответ на лечение антисмысловым олигонуклеотидом CDR132L miR-132-3p (↑); ↓ in response to treatment with antisense oligonucleotide CDR132L	При снижении микроРНК-132-3p: NT-proBNP (↓), интервал QRS (сужение), положительные тенденции в изменении биомаркеров сердечного фиброза When miR-132-3p decreases: NT-proBNP (↓), QRS interval (narrowing), positive trends in cardiac fibrosis biomarkers	[46]
СН, не отвечающих на установку дефибриллятора (CRTd), при приеме ингибиторов рецепторов ангиотензина/неприлизина, плазма HF not responding to defibrillator implantation (CRTd), while taking angiotensin receptor inhibitors / neprilysin, plasma	Через год терапии: miR-181 (↑), miR-18 (↓), miR145(↓) After one year of therapy: miR-181 (↑), miR-18 (↓), miR-145 (↓)	Маркеры воспаления (↓), ФВ ЛЖ (существенное ↑), улучшение показателя теста 6-минутной ходьбы, снижение конечного систолического объема ЛЖ, увеличилась вероятность антиремоделирующих эффектов CRTd Inflammatory markers (↓), LV EF (significant ↑), improved 6-minute walk test score, decreased LV end-systolic volume, increased the probability of anti-remodeling effects of CRTd	[42]

Примечание: СН – сердечная недостаточность, КМП – кардиомиопатия, BNP – мозговой натрийуретический пептид, ДКМП – дилатационная КМП, ГКМП – гипертрофическая КМП, ANP – предсердный натрийуретический пептид, ИКМП – ишемическая КМП, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК СН по NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), LVAD – желудочковое вспомогательное устройство (искусственное сердце).

Note: HF – heart failure, CMP – cardiomyopathy, BNP – brain natriuretic peptide, DCM – dilated CMP, HCM – hypertrophic CMP, ANP – atrial natriuretic peptide, ICMP – ischemic CMP, LV EF – left ventricular ejection fraction, NYHA classification of HF – New York Heart Association (NYHA) Classification of Heart Failure, LVAD – left ventricular assist device.

Некоторые микроРНК показывают хорошую диагностическую (сопоставимую или превышающую таковую для традиционно используемых показателей, таких как тропонин Т, ANP, BNP, NT-proBNP, ФВ ЛЖ) и/или прогностическую значимость [35–40], вовлечены в молекулярные процессы, патогенетически значимые для развития СН [9], изменяются в ответ на терапию СН (медикаментозную и хирургическую) [41–43]. Наконец, микроРНК рассматриваются как привлекательные молекулы для разработки новых лекарственных препаратов [9, 36, 44, 45], и такие препараты уже успешно прошли клинические испытания на пациентах с СН [46].

В качестве диагностических маркеров предлагают использовать: miR-21 (уровень увеличен при ИКМП, AUC = 0,877, чувствительность – 0,870, специфичность – 0,765) [36], miR-423-5p (уровень повышен при ДКМП, AUC = 0,674 [38], при СН, AUC = 0,860, чувствительность – 0,81, специфичность – 0,67) [39] и др. Эти микроРНК показали связь с клинически значимыми для СН признаками (см. табл. 2). D. Obradović и соавт. [37] установили, что диагностическая значимость miR-155 и miR-206 (AUC = 0,68 и 0,67 соответственно) для миокардита (воспалительной КМП) была лучше, чем критерии LLC (Lake Louise criteria – МРТ-критерии диагностики миокардита) (AUC = 0,60), тропонина Т (AUC = 0,51) и NT-proBNP (AUC = 0,51).

Высокая диагностическая значимость для СН была показана для miR-30a-5p (уровень повышен, AUC = 0,9089 / для репликативного исследования AUC = 0,8272; чувствительность – 83,33%, специфичность – 80,00%), miR-654-5p (уровень понижен, AUC = 0,9867/0,9968, чувствительность – 96,67% и специфичность – 86,67%), при сочетании этих микроРНК AUC = 0.9978/9860, чувствительность – 96,67%, специфичность – 93,33% [43]. Две данные микроРНК интересны в качестве диагностических маркеров СН по нескольким причинам. Помимо высокой диагностической значимости, чувствительности и специфичности, уровень данных микроРНК не зависел ни от этиологии (изучены ИКМП, ДКМП, другие причины), ни от стадии СН (сравнивали ФК по NYHA 1–2 и 3–4). При этом и miR-30a-5p, и miR-654-5p оказались чувствительны к медикаментозной терапии СН (блокаторы β-рецепторов, спиронолактон и сакубитрил валсартан натрия в таблетках), а также к имплантации LVAD (уровень снижался и увеличивался для указанных микроРНК соответственно), а их уровень коррелировал с уровнем NT-proBNP (см. табл. 2). Кроме того, очевидно патофизиологическая значимость данных микроРНК, так как мишенями для miR-30a-5p являются мРНК генов, вовлеченных в процесс апоптоза, в p53 сигнальный путь, значимый при развитии вирусного миокардита и др., для miR-654-5p – мРНК

генов, значимых для ДКМП, р53 сигнального пути, аднергического сигнального пути в кардиомиоцитах, пути напряжения сдвига жидкости и атеросклероза и др. [43].

У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, ряд циркулирующих микроРНК (miR-21-5p, miR-23a-3p, miR-27b-3p, miR-122-5p, miR-210-3p и miR-221-3p) оказались информативными для прогноза первичного исхода (комбинация госпитализации по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний) в течение среднего периода наблюдения 2,1 года, а miR-210-3p, miR-23a-3p и miR-221-3p обладали также значимостью в отношении прогноза развития ФК СН по NYHA в отдаленной перспективе [40]. Интересен тот факт, что все вышеупомянутые микроРНК имеют общие мишени, наибольшее их количество (в т. ч. на мРНК генов *PKD2*, *RhoA*, *HMGB3*, *TSC1*, *FNBP1* и *PKM*) имели miR-21-5p, miR-122-5p, miR-106b-5p и miR-221-3p. Авторы процитированного исследования отмечают, что данные эпигенетические маркеры улучшают существующие методы прогнозирования риска развития неблагоприятных событий после инфаркта миокарда, а наблюдаемые взаимосвязи данных микроРНК предполагают, что они через свои мишени координированно опосредуют восстановление сердца после повреждения [40].

Высокая диагностическая и прогностическая значимость установлена для miR-129-5p и днРНК NEAT1 [35]. В частности, в отношении СН для NEAT1 AUC = 0,868 (чувствительность – 62,9%, специфичность – 96,8%), для miR-129-5p – AUC = 0,921 (чувствительность – 95,7%, специфичность – 77,4%), при сочетании NEAT1 и miR-129-5p – AUC = 0,970 (чувствительность – 94,3%, специфичность – 88,7%). Кроме того, пациенты с низким уровнем NEAT1 в сыворотке имели лучшую общую выживаемость, чем пациенты с высоким уровнем NEAT1, и, наоборот, пациенты с низким уровнем miR-129-5p имели более низкую общую выживаемость, чем пациенты с высоким уровнем данной микроРНК. Несмотря на то, что эти две регуляторные РНК коррелируют с уровнем BNP в сыворотке, они были независимыми прогностическими факторами выживания больных с хронической СН [35].

Кроме того, уровень микроРНК, с одной стороны, может определять ответ на лечение СН, а с другой, изменяться при приеме лекарственных препаратов, используемых для лечения СН (см. табл. 2). Так, у пациентов с СН, не отвечающих на установку дефибриллятора, при приеме ингибиторов рецепторов ангиотензина/неприлизина (ARNI) через год наблюдали значимые изменения уровней микроРНК (снижение miR-181, увеличение miR-18 и miR-145) и снижение уровня маркеров воспаления в сыворотке, улучшение ФВ ЛЖ и показателей теста 6-минутной ходьбы, более значительное снижение конечного систолического объема ЛЖ, а также увеличение вероятности антиремоделлирующих эффектов дефибриллятора по сравнению с не принимавшими ARNI пациентами [42]. На основании того, что до приема препаратов между пациентами, принимавшими и не принимавшими ARNI, уровни микроРНК не различались, исследователи заключили, что их прием может влиять на эпигенетические механизмы, модулирующие уровень микроРНК, участвующих в неблагоприятных реакциях ремоделирования сердца на установку дефибриллятора.

У ослабленных пожилых пациентов, страдающих сахарным диабетом, с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, по сравнению со здоровыми индивидами, регистрировали изменение уровня ряда циркулирующих микроРНК (miR-126,

miR-342-3p и miR-638 были снижены, а miR-21 и miR-92 повышены), но через 3 мес. после начала лечения ингибитором SGLT2 эмпаглифлозином уровень miR-21 и miR-92 снизился, что указывает на восстановление функции эндотелия [41].

Таким образом, развитие СН сопровождается сложными эпигенетическими преобразованиями, поэтому поиск ключевых управляемых маркеров для разработки лекарственных препаратов сопряжен с некоторыми сложностями. Вместе с тем, как уже отмечалось, поиск лекарственных препаратов, воздействующих на эпигеном при СН, проводится, и уже есть интересные результаты.

Терапевтический потенциал эпигенетических маркеров

В качестве одной из стратегий в разработке новых лекарственных препаратов для лечения как КМП [47], так и СН рассматривается управление уровнем ферментов, участвующих в модификациях гистонов [9]. Так, селективное ингибирование с помощью препарата JS28 гистонацетилазы, кодируемой геном *HDAC6*, рассматривается в качестве многообещающего для оценки эффективности *in vivo* и перспективного для дальнейшего клинического применения в качестве коррекции дизадаптивного ремоделирования при СН [48]. Перспективными препаратами для лечения СН с сохраненной ФВ рассматриваются ингибиторы ДНК-метилаз [10].

Более того, уже известны одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) лекарственные препараты, ингибирующие гистоновые деацетилазы I, II и IV классов, которые модулируют аутофагическую реакцию в сердце, тем самым предотвращая ишемически-реперфузионное повреждение и экспрессию провоспалительных цитокинов (см. обзор [10]). Эти препараты, как и ряд других препаратов, направленных на модификацию эпигенетических процессов (в том числе ингибиторы ДНК-метилаз, миметики микроРНК, всего 10 препаратов) рассматриваются авторами процитированного обзора в качестве перспективных эпи-лекарств (epidrugs) для лечения СН с сохраненной ФВ, для которой характерен крайне неблагоприятный прогноз.

Поиск новых эпи-лекарств и их тестирование продолжается. Так, показано, что сайленсинг circРНК circSnrp47 ингибирует прогрессирование СН посредством регуляции оси miR-223/MAPK, что, по мнению авторов, обеспечит новое терапевтическое направление для лечения СН [45]. При трансфекции ингибиторами miRNA-20 экспрессия данной микроРНК и гена *ANP* ослаблялась, а *MFN2*, наоборот, увеличивалась (происходила отмена изменений, регистрируемых при развитии гипертрофии миокарда) [44].

На модельных животных (мыши) показано, что эффективность использования лекарств, направленных на ингибирование причинных для СН микроРНК, может различаться у представителей разных полов и зависеть от стадии болезни. Так, профилактика СН у самок (но не у самцов) мышей с умеренной ДКМП путем введения LNA-anti-miR-34a приводила к ослабленному увеличению сердца и менее выраженным застойным явлениями в легких, более низкой экспрессии генов сердечного стресса (натрийуретического пептида В-типа, коллагена), меньшему фиброзу и лучшей функции сердца [49]. Использование данного препарата у самцов, а также у обоих полов

в условиях более тяжелой ДКМП, связанной с фибрилляцией предсердий, было неэффективным. В целом эти результаты согласуются как с клиническими различиями между полами при СН, так и со специфичностью экспрессионных и эпигенетических изменений на разных стадиях развития СН.

Недавно опубликованы результаты первого клинического исследования использования для лечения пациентов с СН специфического антисмыслового олигонуклеотида CDR132L, являющегося первым в своем классе ингибитором микроРНК-132-3р, уровень которой повышен у пациентов с СН [46]. Установлено, что введение препарата CDR132L (0,32, 1, 3 и 10 мг/кг массы тела) в виде двух внутривенных инфузий с интервалом в 4 нед. было безопасным, хорошо переносилось и не вызывало токсических эффектов. При этом прием данного препарата приводил к дозозависимому устойчивому снижению miR-132 в плазме, при дозе препарата CDR132L ≥ 1 мг/

кг наблюдалось среднее снижение NT-proBNP на 23,3%, регистрировалось сужение комплекса QRS, отмечались положительные тенденции в изменении уровня биомаркеров фиброза сердца.

С учетом активно проводимых исследований в области изучения молекулярной патофизиологии СН (в том числе и на уровне эпигенетических изменений) можно ожидать появления новых подходов к диагностике, прогнозу, а также лечению СН с учетом этиологии и стадии патологического процесса. Таким образом, СН – не только клинически, этиологически, генетически, но и эпигенетически гетерогенный синдром. Молекулярное профилирование на уровне эпигенома способствует лучшему пониманию патогенеза СН в целом и особенностей его отдельных стадий, а также открывает новые персонализированные подходы к лечению и профилактике данной патологии, в том числе и на основании использования эпи-лекарств.

Литература / References

- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Snipelisky D., Chaudhry S.P., Stewart G.C. The many faces of heart failure. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2019;11(1):11–20. DOI: 10.1016/j.ccep.2018.11.001.
- Кучер А.Н., Назаренко М.С. Генетические факторы сердечной недостаточности (обзор). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023; 38(2):38–43. Kucher A.N., Nazarenko M.S. Genetic factors of heart failure (review). *Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023; 38(2): 38–43. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-38-43.
- Zhu M., Zhang C., Zhang Z., Liao X., Ren D., Li R. et al. Changes in transcriptomic landscape in human end-stage heart failure with distinct etiology. *iScience*. 2022;25(3):103935. DOI: 10.1016/j.isci.2022.103935.
- Li X., Tan W., Zheng S., Pyle W.G., Zhu C., Chen H. et al. Differential mRNA expression and circular RNA-based competitive endogenous RNA networks in the three stages of heart failure in transverse aortic constriction mice. *Front. Physiol.* 2022;13:777284. DOI: 10.3389/fphys.2022.777284.
- Peterlin A., Počivavšek K., Petrovič D., Peterlin B. The Role of microRNAs in heart failure: a systematic review. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:161. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00161.
- Gorica E., Mohammed S.A., Ambrosini S., Calderone V., Costantino S., Paneni F. Epi-drugs in heart failure. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:923014. DOI: 10.3389/fcvm.2022.923014.
- Huang C.K., Kafert-Kasting S., Thum T. Preclinical and clinical development of noncoding RNA therapeutics for cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2020;126(5):663–678. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315856.
- McKinsey T.A., Foo R., Anene-Nzelu C.G., Travers J.G., Vagnozzi R.J., Weber N. et al. Emerging epigenetic therapies of cardiac fibrosis and remodeling in heart failure: from basic mechanisms to early clinical development. *Cardiovasc. Res.* 2022;cvac142. DOI: 10.1093/cvr/cvac142.
- Ambrosini S., Gorica E., Mohammed S.A., Costantino S., Ruschitzka F., Paneni F. Epigenetic remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr. Opin. Cardiol.* 2022;37(3):219–226. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000961.
- Pagiatakis C., Di Mauro V. The Emerging role of epigenetics in therapeutic targeting of cardiomyopathies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(16):8721. DOI: 10.3390/ijms22168721.
- Papait R., Serio S., Condorelli G., Gu Z., El Bouhaddani S., Yiangou L. et al. Role of the epigenome in heart failure. *Physiol. Rev.* 2020;100(4):1753–1777. DOI: 10.1152/physrev.00037.2019.
- Ameer S.S., Hossain M.B., Knöll R. Epigenetics and heart failure. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(23):9010. DOI: 10.3390/ijms21239010.
- Liu C.F., Abnoui A., Bazeley P., Ni Y., Morley M., Moravec C.S. et al. Global analysis of histone modifications and long-range chromatin interactions revealed the differential cistrome changes and novel transcriptional players in human dilated cardiomyopathy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2020;145:30–42. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.06.001.
- Pei J., Schuldt M., Nagyova E., Gu Z., El Bouhaddani S., Yiangou L. et al. Multi-omics integration identifies key upstream regulators of pathomechanisms in hypertrophic cardiomyopathy due to truncating MYBPC3 mutations. *Clin. Epigenetics*. 2021;13(1):61. DOI: 10.1186/s13148-021-01043-3.
- Yan F., Chen Z., Cui W. H3K9me2 regulation of BDNF expression via G9a partakes in the progression of heart failure. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022;22(1):182. DOI: 10.1186/s12872-022-02621-w.
- Glezeva N., Moran B., Collier P., Moravec C.S., Phelan D., Donnellan E. et al. Targeted DNA methylation profiling of human cardiac tissue reveals novel epigenetic traits and gene deregulation across different heart failure patient subtypes. *Circ. Heart Fail.* 2019;12(3):e005765. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005765.
- Lin Z., Chang J., Li X., Wang J., Wu X., Liu X. et al. Association of DNA methylation and transcriptome reveals epigenetic etiology of heart failure. *Funct. Integr. Genomics*. 2022;22(1):89–112. DOI: 10.1007/s10142-021-00813-9.
- Ito E., Miyagawa S., Fukushima S., Yoshikawa Y., Saito S., Saito T. et al. Histone modification is correlated with reverse left ventricular remodeling in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Ann. Thorac. Surg.* 2017;104(5):1531–1539. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.04.046.
- Zhang C.L., McKinsey T.A., Chang S., Antos C.L., Hill J.A., Olson E.N. Class II histone deacetylases act as signal-responsive repressors of cardiac hypertrophy. *Cell*. 2002;110(4):479–488. DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00861-9.
- Pepin M.E., Ha C.M., Crossman D.K., Litovsky S.H., Varambally S., Barchue J.P. et al. Genome-wide DNA methylation encodes cardiac transcriptional reprogramming in human ischemic heart failure. *Lab Invest.* 2019;99(3):371–386. DOI: 10.1038/s41374-018-0104-x.
- Gi W.T., Haas J., Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Tappu R., Lehmann D.H. et al. Epigenetic regulation of alternative mRNA splicing in dilated cardiomyopathy. *J. Clin. Med.* 2020;9(5):1499. DOI: 10.3390/jcm9051499.
- Bain C.R., Ziemann M., Kaspi A., Khan A.W., Taylor R., Trahair H. et al. DNA methylation patterns from peripheral blood separate coronary artery disease patients with and without heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2468–2478. DOI: 10.1002/ehf2.12810.
- Wang S., Lv T., Chen Q., Yang Y., Xu L., Zhang X. et al. Transcriptome sequencing and lncRNA-miRNA-mRNA network construction in cardiac fibrosis and heart failure. *Bioengineered*. 2022;13(3):7118–7133. DOI: 10.1080/21655979.2022.2045839.
- Zhao X., Sui Y., Ruan X., Wang X., He K., Dong W. et al. A deep learning model for early risk prediction of heart failure with preserved ejection fraction by DNA methylation profiles combined with clinical features. *Clin. Epigenetics*. 2022;14(1):11. DOI: 10.1186/s13148-022-01232-8.
- Shen N.N., Wang J.L., Fu Y.P. The microRNA expression profiling in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:856358. DOI: 10.3389/fcvm.2022.856358.
- Kalampogias A., Oikonomou E., Siasos G., Theofilis P., Dimitropoulos S., Gazouli M. et al. Differential expression of microRNAs in acute and chronic heart failure. *Curr. Med. Chem.* 2022;29(30):5130–5138. DOI: 10.2174/0929867329666220426095655.

28. Athavale B., Pathak J. Study of the role of plasma NT-proBNP in the diagnosis of heart failure. *J. Assoc. Physicians India*. 2022;70(7):11–12. DOI: 10.5005/japi-11001-0046.
29. Wu Y., Wang H., Li Z., Cheng J., Fang R., Cao H. et al. Subtypes identification on heart failure with preserved ejection fraction via network enhancement fusion using multi-omics data. *Comput. Struct. Biotechnol. J*. 2021;19:1567–1578. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.03.010.
30. Deng Z., Yao J., Xiao N., Han Y., Wu X., Ci C. et al. DNA methyltransferase 1 (DNMT1) suppresses mitophagy and aggravates heart failure via the microRNA-152-3p/ETS1/RhoH axis. *Lab. Invest*. 2022;102(8):782–793. DOI: 10.1038/s41374-022-00740-8.
31. Han P., Li W., Lin C.H., Yang J., Shang C., Nuernberg S.T. et al. A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy. *Nature*. 2014;514(7520):102–106. DOI: 10.1038/nature13596.
32. Wang Z., Zhang X.J., Ji Y.X., Zhang P., Deng K.Q., Gong J. et al. The long noncoding RNA Chaer defines an epigenetic checkpoint in cardiac hypertrophy. *Nat. Med*. 2016;22(10):1131–1139. DOI: 10.1038/nm.4179.
33. Wang K., Long B., Liu F., Wang J.X., Liu C.Y., Zhao B. et al. A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223. *Eur. Heart J*. 2016;37(33):2602–2611. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv713.
34. Li H., Xu J.D., Fang X.H., Zhu J.N., Yang J., Pan R. et al. Circular RNA circRNA_000203 aggravates cardiac hypertrophy via suppressing miR-26b-5p and miR-140-3p binding to Gata4. *Cardiovasc. Res*. 2020;116(7):1323–1334. DOI: 10.1093/cvr/cvz215.
35. Zhang H., Zhang N., Jiang W., Lun X. Clinical significance of the long non-coding RNA NEAT1/miR-129-5p axis in the diagnosis and prognosis for patients with chronic heart failure. *Exp. Ther. Med*. 2021;21(5):512. DOI: 10.3892/etm.2021.9943.
36. Xie M.B., Sui X.Q., Pei D., Yao Q., Huang Q. Study on the expression and mechanism of plasma microRNA-21 in patients with ischemic cardiomyopathy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2017;21(20):4649–4653.
37. Obradovic D., Rommel K.P., Blazek S., Klingel K., Gutberlet M., Lücke C. et al. The potential role of plasma miR-155 and miR-206 as circulatory biomarkers in inflammatory cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2021;8(3):1850–1860. DOI: 10.1002/ehf2.13304.
38. Fan K.L., Zhang H.F., Shen J., Zhang Q., Li X.L. Circulating microRNAs levels in Chinese heart failure patients caused by dilated cardiomyopathy. *Indian Heart J*. 2013;65(1):12–16. DOI: 10.1016/j.ihj.2012.12.022.
39. Yan H., Ma F., Zhang Y., Wang C., Qiu D., Zhou K. et al. miRNAs as biomarkers for diagnosis of heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(22):e6825. DOI: 10.1097/MD.0000000000006825.
40. Rincón L.M., Rodríguez-Serrano M., Conde E., Lanza V.F., Sanmartín M., González-Portilla P. et al. Serum microRNAs are key predictors of long-term heart failure and cardiovascular death after myocardial infarction. *ESC Heart Fail*. 2022;9(5):3367–3379. DOI: 10.1002/ehf2.13919.
41. Mone P., Lombardi A., Kansakar U., Varzideh F., Jankauskas S.S., Pansini A. et al. Empagliflozin improves the microRNA signature of endothelial dysfunction in patients with HFpEF and diabetes. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2022;JPET-AR-2022-001251. DOI: 10.1124/jpet.121.001251.
42. Sardu C., Massetti M., Scisciola L., Trotta M.C., Santamaria M., Volpicelli M. et al. Angiotensin receptor/Nephrilysin inhibitor effects in CRTd non-responders: From epigenetic to clinical bedside. *Pharmacol. Res*. 2022;182:106303. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106303.
43. Qian L., Zhao Q., Yu P., Lü J., Guo Y., Gong X. et al. Diagnostic potential of a circulating miRNA model associated with therapeutic effect in heart failure. *J. Transl. Med*. 2022;20(1):267. DOI: 10.1186/s12967-022-03465-w.
44. Sun D., Li C., Liu J., Wang Z., Liu Y., Luo C. et al. Expression profile of microRNAs in hypertrophic cardiomyopathy and effects of microRNA-20 in inducing cardiomyocyte hypertrophy through regulating gene *MFN2*. *DNA Cell Biol*. 2019;38(8):796–807. DOI: 10.1089/dna.2019.4731.
45. Wang Y., Wang H., Zhang L., Zhang J., Liu N., Zhao P. A novel identified circular RNA, circSnap47, promotes heart failure progression via regulation of miR-223-3p/MAPK axis. *Mol. Cell. Biochem*. 2022;10.1007/s11010-022-04523-z. DOI: 10.1007/s11010-022-04523-z.
46. Täubel J., Hauke W., Rump S., Viereck J., Batkai S., Poetzsch J. et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur. Heart J*. 2021;42(2):178–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa898.
47. Han Y., Nie J., Wang D.W., Ni L. Mechanism of histone deacetylases in cardiac hypertrophy and its therapeutic inhibitors. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022;9:931475. DOI: 10.3389/fcvm.2022.931475.
48. Ngo V., Fleischmann B.K., Jung M., Hein L., Lother A. Histone deacetylase 6 inhibitor JS28 prevents pathological gene expression in cardiac myocytes. *J. Am. Heart Assoc*. 2022;11(12):e025857. DOI: 10.1161/JAHA.122.025857.
49. Bernardo B.C., Ooi J.Y., Matsumoto A., Tham Y.K., Singla S., Kiriazis H. et al. Sex differences in response to miRNA-34a therapy in mouse models of cardiac disease: identification of sex-, disease- and treatment-regulated miRNAs. *J. Physiol*. 2016;594(20):5959–5974. DOI: 10.1113/JP272512.

Информация о вкладе авторов

Кучер А.Н. – сбор информации, систематизация и написание текста обзора, редакционная и научная правка.

Назаренко М.С. – создание основной концепции, редакционная и научная правка.

Все авторы ознакомлены со статьей и согласны с ее опубликованием.

Сведения об авторах

Кучер Аксана Николаевна, д-р биол. наук, профессор, лаборатория популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3824-3641.
E-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru.

Назаренко Мария Сергеевна, д-р мед. наук, руководитель лаборатории популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0673-4094.
E-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

 **Назаренко Мария Сергеевна**, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

Information on author contributions

Kucher A.N. performed the data collection and systematization, wrote the manuscript, carried out the editorial and scientific editing.

Nazarenko M.S. contributed to the design of the research, carried out editorial and scientific editing.

All authors are familiar with the manuscript and agree with its publication.

Information about the authors

Aksana N. Kucher, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center. ORCID 0000-0003-3824-3641.
E-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru.

Maria S. Nazarenko, Dr. Sci (Med), Professor, Head of Laboratory of Population Genetics, Scientific Research Institute for Medical Genetic, Tomsk National Research Medical Center. ORCID 0000-0002-0673-4094.
E-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

 **Maria S. Nazarenko**, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

Received October 28, 2022

Поступила 28.10.2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-70-76>
УДК 616.12-005.4-036.12-085.273.5-073.756.8

Оптимальный режим двойной антиагрегантной терапии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (обзор литературы)

А.П. Горгулько, А.А. Баранов, Д.А. Хелимский, О.В. Крестьянинов,
А.Г. Бадоян

Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации,
630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Аннотация

В настоящее время пациентам, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием, рекомендован прием двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) с целью профилактики тромбоза имплантируемого стента и потенциальных ишемических событий в отдаленном периоде. Однако выбор оптимальных сроков ДААТ после ЧКВ – это до сих пор сложная и актуальная проблема для лечащего врача. Увеличение продолжительности ДААТ после ЧКВ коррелирует с более низкой частотой ишемических событий. В то же время при более длительном режиме ДААТ имеет место более значительное увеличение рисков послеоперационных кровотечений. Исходя из этого, важно найти баланс между потенциальными рисками кровотечений и ожидаемой пользой в снижении ишемических событий, при этом учитывая индивидуальные клинические особенности каждого пациента. Методы внутрисосудистой визуализации, а именно внутрисосудистая когерентная томография, позволяют получить высокоинформативную прижизненную морфологическую оценку состояния коронарных артерий, степень формирования неоинтимы и мальпозицию имплантированного стента, что, в свою очередь, может помочь в выборе оптимальных сроков ДААТ и профилактике нежелательных побочных событий.

Ключевые слова:	двойная антиагрегантная терапия, хроническая ишемическая болезнь сердца, оптическая когерентная томография.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Горгулько А.П., Баранов А.А., Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Бадоян А.Г. Оптимальный режим двойной антиагрегантной терапии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):70–76. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-70-76 .

Optimal time of dual antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease (literature review)

Alexander P. Gorgulko, Alexey A. Baranov, Dmitriy A. Khelimskii,
Oleg V. Krestyaninov, Aram G. Badoyan

E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation,
15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

Abstract

Currently, patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting are recommended to receive dual antiplatelet therapy (DAPT) to prevent implantable stent thrombosis and potential ischemic events in the long-term period.

Горгулько Александр Павлович, e-mail: alexandergorgulko@gmail.com.

However, the choice of optimal time of DAPT after PCI is still a difficult and urgent problem for the attending physician. An increase in DAPT duration after PCI correlates with a lower frequency of ischemic events. At the same time, with a longer DAPT regime, there is a more significant increase in the risks of postoperative bleeding. Hence, it is important to find a balance between the potential risks of bleeding and the expected benefits in reducing ischemic events, while taking into account the individual clinical characteristics of each patient. Intravascular imaging methods, such as intravascular coherence tomography, allow obtaining a highly informative lifetime morphological assessment of the coronary arteries, the formation of the neointima and the malposition of the implanted stent, which, in turn, can help in choosing the optimal timing of the DAPT and prevention of undesirable side events.

Keywords:	dual antiplatelet therapy, coronary heart disease, optical coherence tomography.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Gorgulko A.P., Baranov A.A., Khelimskii D.A., Krestyaninov O.V., Badoyan A.G. Optimal time of dual antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease (literature review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):70–76. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-70-76 .

Введение

В настоящее время чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) с использованием современных стентов с лекарственным покрытием представляют собой преобладающую стратегию в лечении пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла. При этом пациентам, перенесшим ЧКВ со стентированием, с целью профилактики тромбоза имплантируемого стента и потенциальных ишемических событий в отдаленном периоде рекомендован прием двойной антиагрегантной терапии (ДААТ).

Выбор оптимальных сроков ДААТ после ЧКВ – это сложная и актуальная проблема современной медицины. С одной стороны, увеличение продолжительности ДААТ после ЧКВ коррелирует с более низкой частотой ишемических событий, с другой стороны, длительный режим ДААТ предполагает значительное увеличение рисков послеоперационных кровотечений [1]. Поэтому, принимая решение о сроках назначения ДААТ, клиницист должен стремиться найти баланс между потенциальными рисками кровотечений и ожидаемой пользой в снижении ишемических событий, учитывая при этом индивидуальные клинические особенности каждого пациента.

Цель представленного обзора: анализ современных литературных данных, касающихся практического применения различных режимов ДААТ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Кроме того, в статье рассмотрены возможности практического применения оптической когерентной томографии (ОКТ) в оптимизации сроков ДААТ.

Сокращение сроков двойной антиагрегантной терапии

Неуклонное развитие медицинских технологий в развитых странах неизбежно привело к увеличению средней продолжительности жизни и естественному старению населения. По данным экспертов, уже к 2050 г. доля лиц старше 60 лет увеличится почти вдвое (с 11 до 22%), а численность населения старше 80 лет – почти в 4 раза [2]. При этом именно пожилые люди составляют большую часть пациентов с ИБС. Наличие возрастных изменений системы гемостаза, а также большого числа сопутствующих заболеваний у данной когорты пациентов значительно повышает риски послеоперационных кровотечений

на фоне приема ДААТ. По данным исследований, почти треть пациентов, подвергшихся ЧКВ, имеют высокий риск кровотечения [3, 4].

В то же время в клиническую практику активно внедряются современные стенты нового поколения, имеющие более тонкие страты, повышенную биосовместимость полимеров и улучшенную кинетику антипролиферативных лекарственных средств [5, 6]. Совокупность вышеперечисленных факторов определила тенденцию к сокращению сроков ДААТ, однако общепринятая стратегия антиагрегантной терапии у пациентов с высоким риском кровотечения до сих пор не определена [7, 8].

В настоящее время, согласно Европейским клиническим рекомендациям, у пациентов со стабильной ИБС после проведения коронарного стентирования рекомендована ДААТ в течение 6 мес. независимо от типа стента [9].

В то же время в ряде последних исследований продемонстрирована не меньшая эффективность и безопасность более короткого режима ДААТ на протяжении 3 мес. терапии [10–12]. Однако в представленных регистрах (RESET, OPTIMIZE, REDUCE) была ограничена доля лиц с высоким риском кровотечения, хотя у данной группы пациентов специалисты в первую очередь стремятся оптимизировать режим ДААТ. Учитывая стремительную тенденцию к сокращению сроков ДААТ, начали появляться данные о еще более радикальном сокращении длительности ДААТ вплоть до 1 мес.

Так, в регистре ONYX ONE сравнивалась безопасность и эффективность применения коронарного стента с биодеградируемым биополимером, покрытого Зотаролимусом (Resolute Onyx™ system), и стента с покрытием из Биолимуса без полимера (BioFreedom™) с последующей 1-месячной ДААТ у 1 995 пациентов с высоким риском кровотечений [13]. Спустя 1 год наблюдения совокупность смерти от сердечных причин, инфаркта миокарда (ИМ) и тромбоза стента наблюдалась у 17,1 и 16,9% пациентов в каждой группе соответственно ($P_{non-inferiority} = 0,01$). Важно отметить, что в представленном исследовании отмечалась низкая частота позднего тромбоза стента (по 7 случаев (0,7%) в обеих группах). Частота кровотечений типов 25 по классификации BARC составила 15,1% в группе применения стента Resolute Onyx и 13,7% в группе применения стента BioFreedom ($p = 0,4$).

Полученные в рамках данного исследования результаты были сопоставимы с данными проведенных ранее работ. Так, например, в исследовании LEADERS FREE, в котором проводилось сравнение эффективности и безопасности 1-месячной ДААТ после имплантации DES и BMS стентов, частота позднего тромбоза составила 1,1%, а кровотечения типов 25 по BARC были отмечены в 13,9% случаев в группе применения DES [14]. Важным ограничением исследования ONYX ONE является отсутствие контрольной группы сравнения с различными режимами ДААТ (например, 3 и 6 мес.).

О целесообразности подходов к сокращению ДААТ свидетельствуют и представленные данные регистра XIENCE 90/28. Программа исследования XIENCE Short DAPT состоит из двух проспективных регистров – XIENCE 90 и XIENCE 28, в которых изучалась эффективность и безопасность приема ДААТ в течение 3 и 1 мес. соответственно. В исследование входили 3 652 пациента с высоким риском кровотечения, перенесшие ЧКВ с использованием стента XIENCE [15]. В качестве контрольной группы сравнения (прием ДААТ на протяжении 12 мес.) случайным образом были выбраны 2 691 пациент из проспективного многоцентрового исследования XIENCE V USA, проведенного в 2012 г. [16]. В результате частота MACE в подгруппе XIENCE 90 составила 3,5% (P non-inferiority = 0,005), а в подгруппе XIENCE 28 – 5,4% (P non-inferiority = 0,0063), что было сопоставимо с результатами регистра XIENCE V USA.

Частота кровотечений типов 2–5 по BARC также значимо не различалась в исследуемой и контрольной группах. Однако массивные кровотечения (типы 3–5 по BARC) встречались значимо реже как в группе 3-месячной (2,2 против 6,3%, $p < 0,0001$), так и 1-месячной ДААТ (2,2 против 4,5%, $p = 0,015$) по сравнению со стандартной продолжительностью ДААТ. Тромбоз стента был отмечен в 0,2% случаев в группе 3-месячного приема ДААТ (период наблюдения 3–12 мес.), а в группе 1-месячного приема ДААТ данный показатель составил 0,3% (период наблюдения 1–6 мес.). К ограничениям представленного исследования можно отнести отсутствие оценки тромбоза стента в группе 1-месячного режима ДААТ после 6 мес. наблюдения. Вероятно, данный показатель может оказаться несколько выше к концу 1 года наблюдения.

Недавно были опубликованы результаты крупного рандомизированного исследования MASTER DAPT, в котором сравнивалась эффективность и безопасность 1- и 3-месячного режимов ДААТ после имплантации стента с биодеградируемым полимером, выделяющего сиролimus, у пациентов с высоким риском кровотечения. Было продемонстрировано, что 1-месячный прием ДААТ сопоставим с 3-месячной ДААТ в отношении возникновения NACE (совокупность всех причин смерти, ИМ, инсульта и кровотечений типов 3 или 5 по BARC) (7,5 и 7,7%; P non-inferiority $< 0,001$) и MACE (6,1 и 5,9%, P non-inferiority = 0,001) в группах сокращенной терапии и стандартной терапии соответственно. Стоит отметить, что более низкий риск кровотечения в группе сокращенной терапии был в основном обусловлен более низкой частотой встречаемости клинически незначимых кровотечений (тип 2 по BARC), (4,5 против 6,8% соответственно), совокупная же частота кровотечений (типы 3, 4 или 5) была одинаковой в обеих группах (2,3 и 2,6% соответственно).

В то же время обращает на себя внимание существенная разница в частоте неблагоприятных событий и

кровотечений между проведенными ранее исследованиями [13]. Это, вероятно, обусловлено разницей в клинико-ангиографической характеристике пациентов. Так, в исследовании ONYX ONE отмечалось больше пациентов с типом поражением типа B2/C (79,8 против 68,6%).

Увеличение сроков двойной антиагрегантной терапии

Несмотря на то, что большинство врачей в настоящее время стремятся к сокращению сроков ДААТ, существует ряд клинических и анатомических ситуаций, требующих продления терапии свыше стандартного курса. Длительная ДААТ значительно снижает риск ишемических событий, как связанных, так и не связанных с имплантацией стента. Данная закономерность уравнивается повышенным риском тяжелых кровотечений, которые могут ассоциироваться с инвалидизацией или смертью пациентов [17, 18]. Тонкий баланс между риском ишемических событий и кровотечением требует тщательной оценки клинического и анатомического профиля каждого пациента, чтобы определить тех больных, которым может понадобиться более длительное и сильное ингибирование функции тромбоцитов, и тех, кто может быть подвержен чрезмерному риску кровотечения [19].

На данный момент существует несколько исследований, посвященных сравнению пролонгированной и короткой ДААТ, при этом в пользу продления терапии выступает лишь небольшое их число. Стоит отметить, что небольшую часть в данных работах занимают пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС).

Так, в наиболее крупном исследовании DAPT (the Dual Antiplatelet Therapy Study), в котором 9 961 пациент были рандомизированы на 2 группы: пролонгированная ДААТ (18 мес.) и ДААТ в течение 12 мес. Доля пациентов со стабильной ИБС составляла 57%. Согласно результатам исследования, основные неблагоприятные сердечные и цереброваскулярные события (MACE) были значительно ниже в группе пролонгированной ДААТ (4,3 против 5,9%, OR: 0,71; 95% ДИ: 0,59–0,85; $p < 0,001$), главным образом, это было обусловлено низкой частотой ИМ (2,1 против 4,1%, $p < 0,001$) и тромбоза стента (0,4 против 1,4%, $p < 0,001$). В то же время смертность от всех причин в данной группе пациентов была выше (2,0 против 1,5%, $p = 0,05$), в основном за счет увеличения смертности от некардиоваскулярных заболеваний (1 против 0,5%, $p = 0,002$). Умеренные и тяжелые кровотечения встречались чаще в группе пролонгированной терапии (2,5 против 1,6%, $p = 0,001$), как и кровотечение типов 2, 3 или 5 по BARC (5,6 против 2,9%, $p < 0,001$) [20].

В крупном метаанализе Z. Fajari и соавт. (2016) проанализировали 6 РКИ, включающих в общей сложности 55 563 пациента. Применение длительной ДААТ было связано со значительным снижением комбинированной конечной точки (ИМ, инсульт, смерть) (6,08 против 6,71%; OR: 0,86 [0,78–0,94]; $p = 0,001$) преимущественно за счет более низкой частоты ИМ (2,77 против 3,16%; OR: 0,75 [0,58–0,96]; $p = 0,03$). При субгрупповом анализе было продемонстрировано, что позитивное влияние пролонгированной ДААТ отмечалось в первую очередь у пациентов с ранее перенесенным ИМ и инсультом. При этом длительная ДААТ была сопряжена с увеличением как незначительных/умеренных (1,31 против 0,81%; OR: 1,90 [1,38–2,62]; $p = 0,001$), так и тяжелых кровотечений (1,47 против 0,88%; OR: 1,65 [1,23–2,21]; $p = 0,001$) [21].

Сложное чрескожное коронарное вмешательство как критерий продленной двойной антиагрегантной терапии

Стоит обратить внимание на то, что в настоящее время при определении сроков и необходимости продления ДААТ делается акцент на клинических факторах, в то время как ряд авторов отмечают важность анатомических особенностей пораженных коронарных артерий, которые, в свою очередь, могут обуславливать технически более сложное ЧКВ [22, 23]. На данный момент не существует универсального определения сложного ЧКВ. Наиболее часто к ним относят бифуркационные поражения с установкой двух стентов, ЧКВ хронической окклюзии коронарной артерии, ЧКВ при многосудистых поражениях, ЧКВ с общей длиной имплантируемых стентов более 60 мм [23]. Также ряд авторов к сложным ЧКВ дополнительно относят вмешательства на незащищенном стволе левой коронарной артерии, рестеноз в стенке, ЧКВ поражений с выраженным кальцинозом (с использованием ротабляции) [23, 24].

Процедуры сложного ЧКВ показали свое отрицательное влияние с точки зрения повышенного ишемического риска [22, 23]. Это может быть обусловлено следующими причинами:

1) Стентирование сложных поражений (т. е. бифуркаций, более протяженных поражений или хронических окклюзий) ассоциируется с повышенным риском мальпозиции стентов и замедленной эндотелизации, что, усиливает тромботическую предрасположенность в целевом сосудистом сегменте [23–25].

2) Чем больше длина стентов и чем больше их количество, тем выше риск возникновения дополнительных потенциальных участков замедленной эндотелизации стента, которые могут выступать в качестве триггера для активации тромбоцитов и артериального тромбоза [23–25].

3) Пациенты, которые проходят сложные процедуры ЧКВ, имеют более тяжелое и прогрессирующее течение ИБС, а также сопутствующие заболевания, что повышает риск прогрессирования нативных атеросклеротических бляшек и острых изменений с последующим атеротромбозом [26].

Эффективность и безопасность пролонгированной двойной антиагрегантной терапии у пациентов со сложными чрескожными коронарными вмешательствами

Эффективность пролонгированной терапии у пациентов со сложными ЧКВ изучалась в ряде исследований. Так, польза продленной ДААТ у пациентов с бифуркационными поражениями коронарных артерий была продемонстрирована в исследовании The Coronary Bifurcation Stenting Registry II [27]. В данный регистр вошли 2 082 пациента, которые были разделены на 2 группы: пролонгированная ДААТ (≥ 12 мес.) и ДААТ < 12 мес. Через 4 года после ЧКВ смерть от всех причин или ИМ встречались реже в группе с пролонгированной ДААТ (2,6 против 12,3%; ОР: 0,22; 95% ДИ: 0,12–0,38; $p < 0,001$). Частота сердечной смерти (0,5 против 2,2%; ОР: 0,21; 95% ДИ: 0,06–0,76; $p = 0,02$), ИМ (0,5 против 9,7%, ОР: 0,06; 95% ДИ: 0,03–0,14; $p < 0,001$) и тромбоза стента (0,1 против 1,8%; ОР: 0,08; 95% ДИ: 0,01–0,43; $p = 0,003$) также были ниже в группе продленной ДААТ. Стоит отметить, что в данном исследовании не было представлено данных о кровотечениях.

Сравнение сроков ДААТ у пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий (ХОКА) было проведено в исследовании S.H. Lee и соавт., (2015), в котором ретроспективно были проанализированы 512 пациентов. В зависимости от продолжительности ДААТ пациенты были разделены на группы: пролонгированная (> 12 мес.) и стандартная (≤ 12 мес.) ДААТ. Согласно результатам исследования, частота МАССЕ достоверно не различалась между группами (19,4 против 18,8%; ОР: 0,95; 95% ДИ: 0,52–1,76; $p = 0,88$). Кроме того, умеренное или тяжелое кровотечение в соответствии с критериями BARC (типы 2, 3 или 5) также было сходным между группами (2,5 против 1,9%; ОР: 1,00; 95% ДИ: 0,204,96; $p = 0,99$) [28]. Противоположные результаты были получены в исследовании A. Sachdeva и соавт. (2020). В него были включены 1069 пациентов, которым выполнялось ЧКВ ХОКА, при среднем периоде наблюдения 3,6 года. Пациенты также были разделены на 2 группы: получавшие ДААТ ≤ 12 мес. и пролонгированную ДААТ > 12 мес. Авторы продемонстрировали более низкий уровень смертности от всех причин (ОР: 0,54; 95% ДИ: 0,36–0,82) и ИМ (ОР: 0,66; 95% ДИ: 0,47–0,93) в группе пролонгированной ДААТ [29].

Важно отметить, что встречаются ситуации, при которых у одного пациента имеется сочетание вышеперечисленных критериев сложного ЧКВ (например, реканализация ХОКА с последующей установкой стента с общей длиной более 60 мм или бифуркационное поражение ствола левой коронарной артерии и т. д.), что, в свою очередь, значительно увеличивает риск развития неблагоприятных событий [30]. Так, в исследовании H.Y. Giustino и соавт. (2020) оценивалась эффективность и безопасность продленной ДААТ (1 год) по сравнению с краткосрочной (3 или 6 мес.) у пациентов со сложным и обычным ЧКВ. Были отобраны 9 577 пациентов, из них в 1 680 (17,5%) случаях было проведено сложное ЧКВ. При среднем периоде наблюдения 392 дня пациенты после сложного ЧКВ имели более высокий риск МАСЕ (ОР: 1,98; 95% ДИ: 1,50–2,60; $p < 0,0001$). В отличие от краткосрочной продленной ДААТ ассоциировалась с меньшей частотой МАСЕ в группе сложного ЧКВ (ОР: 0,56; 95% ДИ: 0,35–0,89) по сравнению с группой обычного ЧКВ (ОР: 1,01; 95% ДИ: 0,75–1,35; $p = 0,01$). При этом продленная ДААТ ассоциировалась с повышенным риском крупных кровотечений, который был одинаковым между группами ЧКВ ($p = 0,96$). Кроме того, в ряде исследований показано, что эффективность долгосрочной ДААТ прямо пропорциональна увеличению процедурной сложности ЧКВ [30].

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время доказательная база применения пролонгированной ДААТ основана на ретроспективных исследованиях. Таким образом, необходимо проведение рандомизированных проспективных исследований с выделением критериев риска ишемических событий, чтобы подтвердить эффективность продленной ДААТ у данной группы пациентов.

Оптическая когерентная томография в оптимизации сроков двойной антиагрегантной терапии

Как известно, основная цель ДААТ после коронарных вмешательств – профилактика коронарного тромбоза. Согласно данным патологоанатомических исследований, было выявлено, что одним из ведущих факторов, лежащих в основе тромбоза стента, является неполная эндотелизация его страт [31, 32].

Стремительное развитие методов внутрисосудистой визуализации существенно повышает эффективность эндоваскулярных вмешательств и позволяет получить высокоинформативную прижизненную морфологическую оценку состояния коронарных артерий. Так, например, ОКТ делает возможным с высокой точностью оценить степень формирования неинтимы и мальпозицию имплантированного стента и может помочь в выборе оптимальных сроков ДААТ и профилактики нежелательных побочных явлений [33, 34]. Так, было выявлено, что пороговое значение непокрытых страт стента в 6%, оцененное с помощью ОКТ, ассоциируется с возникновением серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (совокупность возникновения сердечно-сосудистой смерти, ИМ и тромбоза стента) после имплантации стента с лекарственным покрытием [35]. Интересным представляется тот факт, что частота выявления непокрытых балок стента значительно ниже при ОКС, нежели при стабильной форме ИБС [36].

Важные результаты также были получены в ходе исследования Т. Ueda и соавт. (2016), которые изучали влияние морфологических особенностей атеросклеротической бляшки на процесс эндотелизации поверхности стента с лекарственным покрытием. Авторы показали, что по данным ОКТ через 9 мес. после ЧКВ худшее покрытие страт стента наблюдалось у пациентов с тонкокапсульной фиброатеромой (крупное липидно-некротическое ядро и тонкая (65 мкм) покрывка), а также у лиц с выраженным кальцинозом коронарных артерий [37].

Р. Kakizaki и соавт. (2018) продемонстрировали, что процент покрытия страт стента через 3 мес. после ЧКВ был значимо меньше в неизмененных сегментах артерии, расположенных проксимальнее и дистальнее атеросклеротической бляшки, чем в участках с фиброзной (35,9 vs 57,1%, $p < 0,05$) и липидной (35,9 vs 64,7%, $p < 0,01$) бляшками. Данный факт, безусловно, повышает значимость ОКТ в дифференцировке атеросклеротически измененных сегментов коронарных артерий от нативных участков сосуда, а также определяет важ-

ность выбора оптимальной длины имплантируемого стента [38].

Значительный прогресс эндоваскулярной хирургии неуклонно влечет за собой разработку и совершенствование новых видов коронарных стентов. Устройства при этом имеют различную конструкцию, толщину балок, разнообразие видов лекарственного покрытия и полимерную основу. Многими авторами было показано, что данные особенности могут обуславливать различные сроки эндотелизации поверхности стента.

Так, например, по данным Т. Laine и соавт. (2018), через 1 мес. после имплантации стента с биоабсорбируемым полимером Synergy объем покрытия страт составил 78,5% [39]. В другом исследовании для Эверолимус-покрытого стента Xiense данный показатель составил 73,0% [40].

По данным Т. Hashikata и соавт. (2016), через 3 мес. после имплантации стента 3-го поколения Resolute Integrity, содержащего Зотаролимус, объем эндотелизации составил 93,6 % [41]. Сирилимус-покрытый стент Orsiro, содержащий в своем составе биорезорбируемый полимер с ультратонкой толщиной страт (60 мкм), продемонстрировал раннюю и стойкую эндотелизацию > 95% через 3 мес. после имплантации [18].

Исходя из вышеперечисленных данных, можно сделать вывод о том, что при выборе сроков ДААТ помимо традиционных факторов, вероятно, необходимо учитывать совокупность таких особенностей, как тип имплантируемого стента, клиническую форму ИБС, а также морфофункциональные характеристики поражения коронарного русла.

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что результаты последних исследований демонстрируют высокую безопасность и эффективность ДААТ в течение 1 мес. в большинстве случаев, отдельная категория пациентов, которая подвергается «сложным» ЧКВ, может получить дополнительную пользу от более длительного приема ДААТ.

Литература / References

1. Bittl J.A., Baber U., Bradley S.M., Wijesundera D.N. Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68(10):1116–1139. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.512.
2. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur. Heart J.* 2013;34(39):3028–3034. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz356.
3. Frigoli E., Smits P., Vranckx P., Ozaki Y., Tijssen J., Juni P. et al. Design and rationale of the management of high bleeding risk patients post bioresorbable polymer coated stent implantation with an abbreviated versus standard DAPT regimen (MASTER DAPT) study. *Am. Heart J.* 2019;209:97–105. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.10.009.
4. Urban P., Mehran R., Collieran R., Angiolillo D.J., Byrne R.A., Capodanno D. et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur. Heart J.* 2019;40(31):2632–2653. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz372.
5. Stone G.W., Rizvi A., Newman W., Mastali K., Wang J.C., Caputo R. et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(18):1663–1674. DOI: 10.1056/NEJMoa0910496.
6. Stefanini G.G., Holmes D.R. Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(3):254–265. DOI: 10.1056/NEJMra1210816.
7. Varenne O., Cook S., Sideris G., Kedev S., Cuisset T., Carrié D. et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet.* 2018;391(10115):41–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32713-7.
8. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(16):1513–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454.
9. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2018;39(3):213–260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
10. Kim B.K., Hong M.K., Shin D.H., Nam C.M., Kim J.S., Ko Y.G. et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET trial (REal safety and efficacy of 3-month dual antiplatelet therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60(15):1340–1348. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.043.
11. Feres F., Costa R.A., Abizaid A., Leon M.B., Marin-Neto J.A., Botelho R.V. et al. Three vs. twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA.* 2013;310(23):2510–2522. DOI: 10.1001/jama.2013.282183.
12. De Luca G., Damen S.A., Camaro C., Benit E., Verdoia M., Rasoul S. et al. Final results of the randomised evaluation of short-term dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treat-

- ed with a new-generation stent (REDUCE trial). *EuroIntervention*. 2019;15(11):e990–e998. DOI: 10.4244/eij-d-19-00539.
13. Windecker S., Latib A., Kedhi E., Kirtane A.J., Kandzari D.E., Mehran R. et al. Polymer-based or polymer-free stents in patients at high bleeding risk. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(13):1208–1218. DOI: 10.1056/NEJMoa1910021.
 14. Urban P., Meredith I.T., Abizaid A., Pocock S.J., Carrié D., Naber C. et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(21):2038–2047. DOI: 10.1056/NEJMoa1503943.
 15. Valgimigli M., Cao D., Makkar R.R., Bangalore S., Bhatt D.L., Angiolillo D.J. Design and rationale of the XIENCE short DAPT clinical program: An assessment of the safety of 3-month and 1-month DAPT in patients at high bleeding risk undergoing PCI with an everolimus-eluting stent. *Am. Heart J.* 2021;231:147–156. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.09.019.
 16. Krucoff M.W., Rutledge D.R., Gruberg L., Jonnavithula L., Katopodis J.N., Lombardi W. et al. A new era of prospective real-world safety evaluation primary report of XIENCE V USA (XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System condition-of-approval post-market study). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2011;4(12):1298–1309. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.08.010.
 17. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Продолжительность двойной антиромбоцитарной терапии. Факты и предположения. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(130): 75–83. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Timeline for the double antiplatelet therapy. Facts and suggestions. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(130): 75–83. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-75-83.
 18. Karjalainen P.P., Varho V., Nammas W., Mikkelsson J., Pietilä M., Ylitalo A. et al. Early neointimal coverage and vasodilator response following biodegradable polymer sirolimus-eluting vs. durable polymer zotarolimus-eluting stents in patients with acute coronary syndrome – HATRICK-OCT trial. *Circ. J.* 2015;79(2):360–367. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-1000.
 19. Giustino G., Baber U., Sartori S., Mehran R., Mastoris I., Kini A.S. et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65(13):1298–1310. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.039.
 20. Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W., Driscoll-Shempp P., Cutlip D.E., Steg P.G. et al. (for the DAPT Study Investigators). Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(23):2155–2166. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312.
 21. Fanari Z., Malodiya A., Weiss S.A., Hammami S., Kolm P., Weintraub W.S. Long-term use of dual antiplatelet therapy for the secondary prevention of atherothrombotic events: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2017;18(1):10–15. DOI: 10.1016/j.carrev.2016.07.006.
 22. Serruys P.W., Takahashi K., Chichareon P., Kogame N., Tomaniak M., Modolo R. et al. Impact of long-term ticagrelor monotherapy following 1-month dual antiplatelet therapy in patients who underwent complex percutaneous coronary intervention: insights from the Global Leaders trial. *Eur Heart J.* 2019;40(31):2595–2604. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz453.
 23. Giustino G., Chieffo A., Palmerini T., Valgimigli M., Feres F., Abizaid A. et al. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68(17):1851–1864. DOI:10.1016/j.jacc.2016.07.760.
 24. Baber U., Kini A.S., Sharma S.K. Stenting of complex lesions: an overview. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010;7(9):485–496. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.116.
 25. Suh J., Park D.W., Lee J.Y., Jung I.H., Lee S.W., Kim Y.H. et al. The relationship and threshold of stent length with regard to risk of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010;3(4):383–389. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.10.033.
 26. Piccolo R., Giustino G., Mehran R., Windecker S. Stable coronary artery disease: revascularisation and invasive strategies. *Lancet*. 2015;386(9994):702–713. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61220-X.
 27. Jang W.J., Ahn S.G., Song Y.B., Choi S.-H., Chun W.J., Oh J.H. et al. Benefit of prolonged dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stent for coronary bifurcation lesions: results from the coronary bifurcation stenting registry II. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2018;11(7):e005849. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005849.
 28. Lee S.H., Yang J.H., Choi S.H., Song Y.B., Hahn J.Y., Choi J.H. et al. Long-term clinical outcomes of medical therapy for coronary chronic total occlusions in elderly patients (≥ 75 Years). *Circ. J.* 2015;79(8):1780–1786. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0041.
 29. Sachdeva A., Hung Y.Y., Solomon M.D., McNulty E.J. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion. *Am. J. Cardiol.* 2020;132:44–51. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.06.066.
 30. Wang H.Y., Wang Y., Yin D., Gao R.L., Yang Y.J., Xu B. et al. Percutaneous coronary intervention complexity and risk of adverse events in relation to high bleeding risk among patients receiving drug-eluting stents: insights from a large single-center cohort study. *J. Interv. Cardiol.* 2020;2985435. DOI: 10.1155/2020/2985435.
 31. Joner M., Finn A.V., Farb A., Mont E.K., Kolodgie F.D., Ladich E. et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(1):193–202. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.042.
 32. Finn A.V., Joner M., Nakazawa G., Kolodgie F., Newell J., John M.C. et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*. 2007;115(18):2435–2441. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.693739.
 33. Räber L., Mintz G.S., Koskinas K.C., Johnson T.W., Holm N.R., Onuma Y. et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur. Heart J.* 2018;39(35):3281–3300. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy285.
 34. Murata A., Wallace-Bradley D., Tellez A., Alviar C., Aboodi M., Sheehy A. et al. Accuracy of optical coherence tomography in the evaluation of neointimal coverage after stent implantation. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2010;3(1):76–84. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.09.018.
 35. Won H., Shin D.H., Kim B.K., Mintz G.S., Kim J.S., Ko Y.G. et al. Optical coherence tomography derived cut-off value of uncovered stent struts to predict adverse clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2013;29(6):1255–1263. DOI: 10.1007/s10554-013-0223-9.
 36. Goryo Y., Kume T., Ueda T., Watanabe M., Yamada R., Neishi Y. et al. Vascular healing response after everolimus-eluting stent implantation in acute coronary syndrome culprit lesions: comparison with implantation in stable angina pectoris. *Acta Cardiol. Sin.* 2018;34(2):124–129. DOI: 10.6515/ACS.201803_34(2).20171115A.
 37. Ueda T., Uemura S., Watanabe M., Dote Y., Goryo Y., Sugawara Y. et al. Thin-cap fibroatheroma and large calcification at the proximal stent edge correlate with a high proportion of uncovered stent struts in the chronic phase. *Coron. Artery Dis.* 2016; 27(5):376–384. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000380.
 38. Kakizaki R., Minami Y., Hashikata T., Nemoto T., Hashimoto T., Fujiyoshi K. et al. Impact of underlying plaque type on strut coverage in the early phase after drug-eluting stent implantation. *Coron. Artery Dis.* 2018;29(8):624–631. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000654.
 39. Laine M., Dabry T., Combaret N., Motreff P., Puymirat E., Paganelli F. et al. OCT Analysis of very early strut coverage of the Synergy stent in non-ST segment elevation acute coronary syndrome patients. *J. Invasive Cardiol.* 2019;31(1):10–14.
 40. Asano T., Jin Q., Katagiri Y., Kogame N., Takahashi K., Chang C.C. et al. A randomised comparison of healing response between the BuMA Supreme stent and the XIENCE stent at one-month and two-month follow-up: PIONEER-II OCT randomised controlled trial. *EuroIntervention*. 2018;14(12):e1306–e1315. DOI: 10.4244/EIJ-D-18-00461.
 41. Hashikata T., Tojo T., Namba S., Kitasato L., Hashimoto T., Kameda R. et al. Neointimal coverage of zotarolimus-eluting stent at 1, 2, and 3 month follow-up: an optical coherence tomography study. *Heart Vessels*. 2016;31(2):206–211. DOI: 10.1007/s00380-014-0598-0.

Информация о вкладе авторов

Баранов А.А., Горгулько А.П. – написание статьи.
Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Бадоян А.Г. – исправление статьи.
Горгулько А.П., Баранов А.А., Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Бадоян А.Г. – утверждение окончательного варианта статьи.

Information on author contributions:

Baranov A.A., Gorgulko A.P. – writing an article.
Khelimsky D.A., Krestyaninov O.V., Badoyan A.G. – article editing.
Gorgulko A.P., Baranov A.A., Khelimsky D.A., Krestyaninov O.V., Badoyan A.G. – approval of the final version of the article.



Сведения об авторах

Горгулько Александр Павлович, аспирант, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1011-3397.

E-mail: alexandergorgulko@gmail.com.

Баранов Алексей Алексеевич, аспирант, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2320-2233.

E-mail: ivrach@icloud.com.

Хелимский Дмитрий Александрович, канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5419-913X.

E-mail: dkhelim@mail.ru.

Крестьянинов Олег Викторович, д-р мед. наук, руководитель центра эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5214-8996.

E-mail: o_krestyaninov@meshalkin.ru.

Бадоян Арам Гозоевич, канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4480-2585.

E-mail: soir007@yandex.ru.

 **Горгулько Александр Павлович**, e-mail: alexandergorgulko@gmail.com.

Information about the authors

Alexander P. Gorgulko, Graduate Student, Doctor of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-1011-3397.

E-mail: alexandergorgulko@gmail.com.

Alexey A. Baranov, Graduate Student, Doctor of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-2320-2233.

E-mail: ivrach@icloud.com.

Dmitriy A. Khelinskii, Cand. Sci. (Med.), Doctor of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Graduate Student, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-5419-913X.

E-mail: dkhelim@mail.ru.

Oleg V. Krestyaninov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Center for Endovascular Surgery, Doctor of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Graduate Student, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-5214-8996.

E-mail: o_krestyaninov@meshalkin.ru.

Aram G. Badoyan, Cand. Sci. (Med.), Doctor of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-4480-2585.

E-mail: soir007@yandex.ru.

 **Alexander P. Gorgulko**, e-mail: alexandergorgulko@gmail.com.

Received December 12, 2022

Поступила 12.12.2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-564>
УДК 616.127-007.61-089-053.2

Исторические и современные аспекты хирургического лечения гипертрофической кардиомиопатии у детей (обзор литературы)

Р.С. Кожанов, О.А. Егунов, Е.А. Связов, Е.В. Кривошеков

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – частая генетически детерминированная патология миокарда, которая может проявляться в любом возрасте. Манифестация данной патологии в детском возрасте всегда означает высокий риск внезапной сердечной смерти и быстрое прогрессирование симптомов. Ежегодная смертность у бессимптомных пациентов старше 1 года составляет 1%. Существует множество рекомендаций по ведению пациентов с обструктивной кардиомиопатией, однако все они составлены для взрослой популяции. Медикаментозное лечение симптоматических пациентов с данной патологией эффективно лишь у 70% пациентов. У остальных 30% следует отдавать предпочтение хирургическому лечению. Для кардиохирурга важно знать основные методы коррекции ГКМП, их преимущества и недостатки. В литературном обзоре показана эволюция методов хирургической коррекции обструктивной ГКМП с середины XX в. по настоящее время. Представлены основные хирургические способы устранения динамического градиента на выводном отделе левого желудочка (ВОЛЖ), коррекции SAM-синдрома (systolic anterior motion syndrome) и митральной недостаточности, оказавших большое влияние на развитие хирургии ГКМП. Приведен клинический опыт устранения обструкции на ВОЛЖ у детей. Наиболее многообещающим на сегодняшний день является метод трансортальной расширенной септальной миоэктомии. Таким образом, существует необходимость оценки и модификации уже имеющихся способов коррекции обструктивной ГКМП и их осложнений. Работы, направленные на их усовершенствование и устранение недостатков, являются перспективными.

Ключевые слова:	обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, расширенная трансортальная миоэктомия, обструкция выводного отдела левого желудочка.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Кожанов Р.С., Егунов О.А., Связов Е.А., Кривошеков Е.В. Исторические и современные аспекты хирургического лечения гипертрофической кардиомиопатии у детей (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):77–85. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-564 .

Historical and modern aspects of surgical treatment of hypertrophic cardiomyopathy in children (literature review)

Roman S. Kozhanov, Oleg A. Egunov, Evgeny A. Svyazov,
Evgeny V. Krivoshchekov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a common, genetically determined myocardial pathology that can manifest itself at any age. The manifestation of this pathology in childhood always means a high risk of sudden cardiac death and the rapid

✉ Кожанов Роман Сергеевич, e-mail: romankozhanoff@yandex.ru.

progression of symptoms. The annual mortality in asymptomatic patients over 1 year is 1%. There are many recommendations for the management of patients with obstructive cardiomyopathy, but they are all written for the adult population. Drug treatment of symptomatic patients with this pathology is effective only in 70% of patients. The remaining 30% should be given preference to surgical treatment. It is important for a cardiac surgeon to know the main methods of HCM correction, their advantages and disadvantages. The literature review shows the evolution of methods of surgical correction of obstructive HCM from the middle of the 20th century until now. The main surgical methods for treating left ventricular outflow tract obstruction, correcting SAM-syndrome (systolic anterior motion syndrome) and mitral insufficiency, which have had a great influence on the development of HCM surgery, are presented. A clinical experience of treating left ventricular outflow tract obstruction in children is presented. The most promising method today is “transaortic extended septal myectomy”. Thus, there is a need to evaluate and modify existing methods for correcting obstructive HCM and their complications. Works aimed at their improvement and elimination of shortcomings are promising.

Keywords:	obstructive hypertrophic cardiomyopathy, extended septal myectomy, obstruction of the outflow tract of the left ventricle.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Kozhanov R.S., Egunov O.A., Svyazov E.A., Krivoshchekov E.V. Historical and modern aspects of surgical treatment of hypertrophic cardiomyopathy in children (literature review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):77–85. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-564 .

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – это генетически обусловленное заболевание сердца с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся утолщением стенок левого, реже правого желудочка при отсутствии дилатации его полостей [1, 2].

Распространенность данного заболевания – 1:500, а с учетом субклинических случаев и патогенных мутаций саркомера 1:200 в популяции [3].

Патологоанатом D. Teare в 1958 г. впервые объединил весь накопленный опыт и обобщил характерные признаки ГКМП: идиопатическую гипертрофию миокарда, обструкцию выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) и наследственность, дав название заболеванию «семейная гипертрофическая кардиомиопатия» [4]. Данное заболевание имело разнообразные названия, такие как идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и мышечный субаортальный стеноз. Вместе с тем в описании данной патологии всегда присутствовал один и тот же симптом – выраженная обструкция ВОЛЖ, которая является характерным признаком для ГКМП [5].

Первым хирургом, описавшим субаортальный стеноз, был R. Brock в 1957 г., а первую миоектомию выполнил W. Cleland в 1958 г. (рис. 1) [6, 7].

Ведущее место в патогенезе обструктивной ГКМП занимает систолическое движение передней створки митрального клапана (МК) (SAM-синдром), образующееся вследствие эффекта Вентури, и гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) [8]. Это приводит к существенной динамической обструкции на ВОЛЖ, недостаточности МК и диастолической дисфункции ЛЖ [9].

Существуют следующие подходы лечения ГКМП у детей – медикаментозная терапия, чрескожная алкогольная септальная абляция (АСА) и хирургическое лечение. Консервативное лечение эффективно приблизительно в 70% случаях [10]. АСА не показана детям вследствие высокого риска повреждения коронарных артерий, полной атриоventрикулярной блокады и остаточной рубцовой ткани в проводящих путях [11–13].

В настоящее время основным методом лечения ГКМП является оперативное вмешательство. Улучшение клинической картины и качества жизни происходит более чем у 90% пациентов [13, 14].

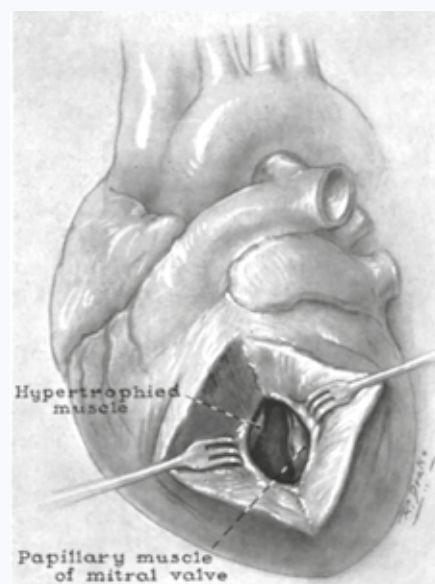


Рис. 1. Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия выводного отдела левого желудочка. Хирургическое обнажение через левый вентрикулотомный разрез

Fig. 1. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy of the outflow tract of the left ventricle. Surgical exposure through left ventriculotomy incision

Хирургические подходы для коррекции патогенетических механизмов эволюционировали от простой трансаортальной миотомии с иссечением небольшого количества миокарда в зоне максимальной гипертрофии до трансаортальной расширенной септальной миоектомии (СМЭ), широко применяющейся в настоящий момент [15]. Данная методика используется как у взрослых, так и у детей с обструктивной ГКМП [16, 17].

Цель данного обзора: описать все возможные хирургические подходы для коррекции обструктивной ГКМП у детей.

Этиология ГКМП

ГКМП наследуется по менделевскому типу с переменной экспрессивностью и возрастной пенетрантностью [18]. Наиболее частой причиной гипертрофии являются мутации генов белков сердечного саркомера. У 70% генотипированных пациентов обнаруживаются мутации в гене бета-тяжелой цепи миозина (MYH7) и миозинсвязывающего белка С [19]. На данный момент известно более 1500 точечных мутаций, что усиливает межгенетическое разнообразие и делает малоэффективным генотипирование пациентов с ГКМП [20].

Классификация ГКМП

Формы ГКМП можно разделить на симметричную и асимметричную. При симметричной форме отношение толщины МЖП к задней стенке ЛЖ менее 1,5 см, при асимметричной форме – более 1,5 см.

Наиболее часто используемыми классификациями ГКМП в хирургической практике являются гемодинамическая, анатомическая и морфологическая.

Выделяют следующие гемодинамические варианты:

- обструктивная (пиковый градиент давления > 30 мм рт. ст. в покое и при нагрузке);
- необструктивная (пиковый градиент давления < 30 мм рт. ст. в покое и при нагрузке);
- латентная (< 30 мм рт. ст. в покое и > 30 мм рт. ст. при нагрузке) [14].

Анатомические варианты подразделяются по уровню обструкции на базальную, среднежелудочковую и апикальную [21] (рис. 2).

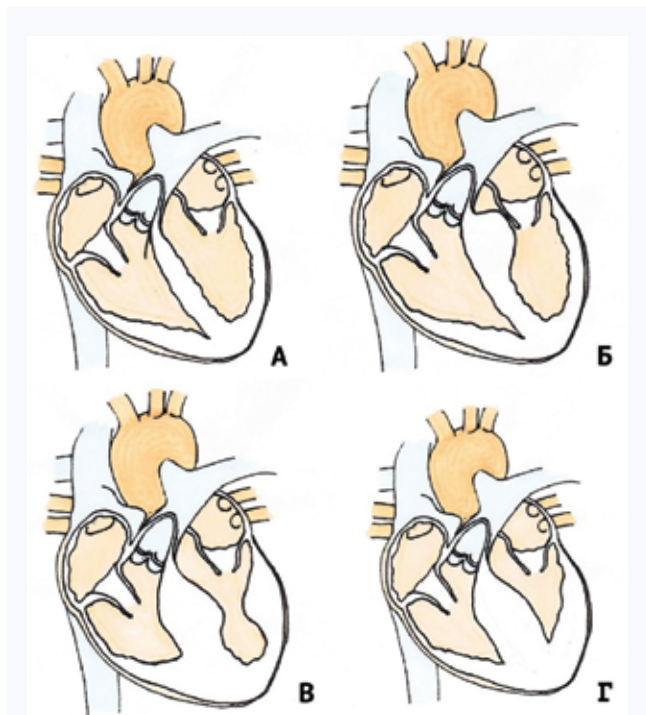


Рис. 2. А – нормальное сердце, Б – базальная обструкция, В – среднежелудочковая, Г – апикальная

Fig. 2. А – normal heart, Б – basal obstruction, В – midventricular, Г – apical

Морфологически можно выделить сигмовидную гипертрофию МЖП, двояковыпуклую («reverse curve»), гипертрофию другой стенки ЛЖ (задняя, боковая) и комбинированную (правый желудочек (ПЖ) и ЛЖ) [22].

Клиническая картина

ГКМП может диагностироваться в любом возрасте. Спектр клинических проявлений ГКМП варьирует от бессимптомного течения до выраженных проявлений сердечной недостаточности, которые включают в себя одышку при физической нагрузке, сердцебиение, перебои в работе сердца, боли в грудной клетке, головокружения вплоть до синкопальных состояний. Для данного заболевания свойственен высокий риск таких осложнений, как терминальная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и желудочковая тахикардия. Наиболее устрашающим исходом ГКМП является внезапная сердечная смерть [23].

Диагностика

Одним из наиболее информативных исследований для диагностики ГКМП является эхокардиография с цветной доплерографией, с помощью которой можно оценить морфологию желудочков, предсердий, градиент давления на выводящем отделе правого и левого желудочков, функции клапанов, а также систолическую и диастолическую функции сердца [24].

В качестве дополнительного способа оценки анатомии сердца используют магнитно-резонансную томографию (МРТ), которая предоставляет дополнительные данные о массе миокарда, объеме и функции ЛЖ, уровне и механизме обструкции ВОЛЖ [24, 25].

Естественное течение

Ежегодная летальность у бессимптомных пациентов с ГКМП старше 1 года составляет 1% [26]. У детей с клиническими проявлениями показатель смертности достигает 6% [17].

Лечение

Этиотропного лечения, позволяющего полностью устранить ГКМП, не разработано, поэтому целью лечения ГКМП является улучшение качества и продолжительности жизни [13].

В первую очередь пациентам с клиническими проявлениями проводят медикаментозное лечение, направленное на снижение выраженности симптомов и профилактику развития осложнений. Примерно в 70% случаев консервативная терапия приносит пользу [27].

В оставшихся 30% пациентам с ГКМП показано хирургическое устранение динамического градиента ВОЛЖ [27].

В настоящий момент трансортальная расширенная СМЭ является одним из наиболее эффективных методов лечения обструктивной ГКМП у детей [28]. Несмотря на широкое распространение и хорошие результаты миоэктомии у взрослых, ее технические особенности, наличие осложнений и летальность у детей сильно различаются и зависят от опыта кардиохирургического стационара.

История хирургического лечения ГКМП

Первые попытки хирургического лечения ГКМП были ограничены отсутствием адекватных методов визуализа-

ции, не позволяющих в должной мере оценивать морфологию желудочков, механизм SAM-синдрома и уровень обструкции ВОЛЖ. Именно поэтому разработка различных методов хирургической коррекции данной патологии была тесно связана с развитием методов кардиовизуализации [15].

В 1957 г. R. Brock впервые интраоперационно описал случай субаортального мышечного стеноза без каких-либо структурных изменений аортального клапана (АК). До оперативного вмешательства определялись классические симптомы аортального стеноза с градиентом давления более 90 мм рт. ст. Во время операции АК был интактным. Автор отметил характерное утолщение эндокарда, связанное с МК (место непосредственного контакта). Однако R. Brock ошибочно полагал, что этиология мышечной гипертрофии сопряжена с системной гипертензией [6].

В том же году J. Goodwin сообщил о восьми случаях хирургического лечения обструктивной кардиомиопатии, «симулирующей» аортальный стеноз. Он полагал, что основной причиной данного синдрома была «асимметричная гипертрофия сердца» [29].

Первое хирургическое вмешательство с целью резекции утолщенной МЖП было выполнено W. Cleland в 1958 г. У пациента диагностировались классические признаки стеноза АК – стенокардия, одышка при физической нагрузке и обмороки. Градиент давления между ЛЖ и плечевой артерией составлял 60 мм рт. ст. Во время оперативного вмешательства АК был в норме. Указательным пальцем пальпировалась МЖП и определялась ее наиболее выступающая в ВОЛЖ часть. Затем через транс-аортальный доступ иссекалась небольшая часть МЖП. Несмотря на небольшой объем резецированной перегородки, операция имела хороший эффект в облегчении симптомов [29].

Затем им же были описаны результаты операций еще у 6 пациентов с 1960 по 1962 гг. Летальность составила два случая из шести. У четверых наблюдалось заметное уменьшение симптомов в течение 4 лет после операции [7].

Одновременно с этим J. Kirklín и F. Ellis в 1959 и 1960 гг. в клинике Мауо прооперировали двух пациентов с обструкцией ВОЛЖ с использованием сочетания транс-аортального и транс-вентрикулярного доступов. Техническая особенность разработанной ими методики заключалась в том, что после пережатия аорты и аортотомии указательным пальцем левой руки определялся уровень максимальной обструкции, и в соответствии с анатомией коронарных артерий выполнялся разрез длиной около 2,5 см на верхушке ЛЖ. После ушивания аорты и снятия с нее зажима через отверстие в ЛЖ пальпировали МЖП для оценки адекватного устранения гипертрофированного миокарда. Отверстие на желудочке ушивалось двурядным обвивным швом. У обоих пациентов обструкция ВОЛЖ была практически полностью купирована, но только у одного пациента было отмечено полное разрешение симптомов с возобновлением физической активности через 1 год после операции [30].

Клиника Мауо продолжила изучение и применение данной методики. Результаты были описаны еще у 14 больных R. Frye и соавт. в 1965 г. с успешно скорректированной обструкцией ВОЛЖ. У 13 из 14 пациентов наблюдалось исчезновение предоперационных симптомов. Был только один послеоперационный летальный исход [31].

На базе Национального института в Bethesda в 1960 г. A. Morrow и соавт. опубликовали уникальный хирургический опыт лечения обструктивной ГКМП. Техника A. Morrow была направлена на устранение «констриктивного кольца» с помощью субаортальной миотомии. После косой аортотомии и визуализации гипертрофированной мышечной массы, формирующей обструкцию ВОЛЖ, от фиброзного кольца АК в направлении верхушки производился разрез МЖП (2–2,5 см) над наиболее выступающей частью. Затем разрез углублялся «тупым путем» левым указательным пальцем на глубину 2–3 см [32].

Позднее в 1964 г. C. Lillehei была предложена трансаортальная методика из правой заднебоковой торакотомии с иссечением гипертрофированной МЖП. Для этого требовалось отсечь створки МК по ФК с последующим их сшиванием [33]. Преимуществом данной методики было то, что обнажалась дистальная часть ЛЖ, в частности средняя и апикальная части МЖП при диффузном ГКМП без аортотомии и вентрикулотомии. Результаты были описаны у 2 пациентов. Только у одного пациента до оперативного вмешательства с помощью катетеризации сердца диагностировалась диффузная гипертрофия МЖП. Недостатком данного метода являлось вмешательство на МК, которое в будущем приводило к недостаточности и необходимости в протезировании клапана [33].

В 1965 г. O. Julian предложил метод трансапикального доступа. В общей сложности было прооперировано 5 пациентов по поводу субаортального стеноза вследствие фибромышечной гипертрофии. Разрез выполнялся латеральнее и параллельно передней нисходящей артерии на верхушке сердца и составлял примерно 1,5–2 см. Летальных исходов в послеоперационном периоде не было. Техника предназначалась для обструкции средних отделов МЖП и при апикальных формах ГКМП с уменьшенным объемом ЛЖ [28]. Однако автор отмечал, что данный метод нуждается в дальнейшем изучении и сравнении отдаленных результатов после вентрикулотомии ЛЖ с оценкой его функции. Данный способ широко применяется при хирургическом лечении детей и продолжает изучаться в настоящее время [34].

Вместе с тем A. Morrow продолжил совершенствовать технику миотомии. В 1964 г. у 5 пациентов автор описал сочетание миотомии с частичной резекцией гипертрофированной МЖП. Было выполнено два параллельных поверхностных разреза над самой выступающей частью перегородки с расстоянием между разрезами примерно 1 см. Соединив два разреза между собой, резецировался фрагмент миокарда МЖП, что приводило к иссечению примерно 1–2,5 г гипертрофированной ткани. Сам A. Morrow отмечал, что, возможно, резекция не была необходимой, а изолированная миотомия без резекции кусочка мышцы была оптимальной для облегчения обструкции ВОЛЖ и связанных с ней симптомов [35].

К 1975 г. A. Morrow и соавт. прооперировали в общей сложности 83 пациента, используя улучшенный подход с двумя параллельными разрезами и иссечением утолщенного миокарда [36]. Главной технической особенностью было формирование «прямоугольного канала» размером около 1 × 1,5 см и длиной 4 или 5 см, начинающегося чуть ниже фиброзного кольца аорты по направлению к средней части МЖП. A. Morrow акцентировал внимание на глубине разреза, а не на его протяженности [35, 37] (рис. 3).

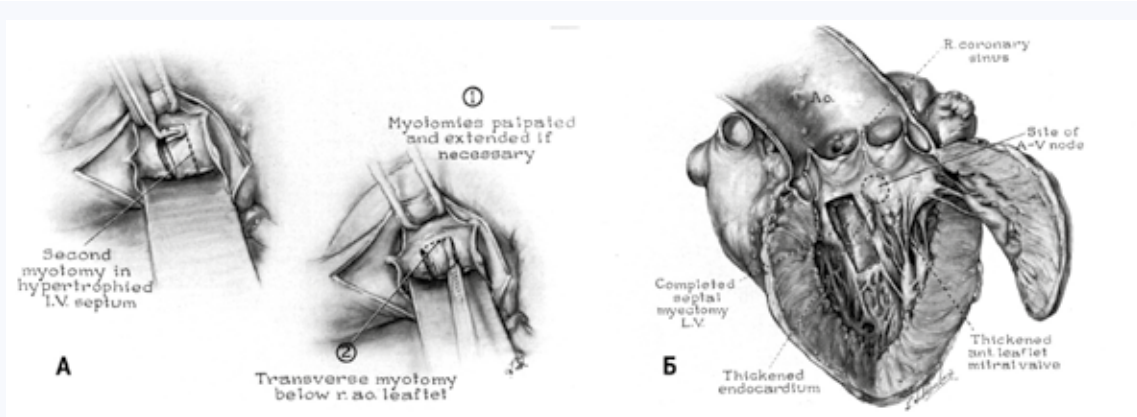


Рис. 3. А. Хирургическая коррекция по А. Morrow, Б. Изображение открытого левого желудочка, иллюстрирующее область и степень резекции перегородки и ее связь со створками аортального клапана и прилегающей перегородкой и проводящей тканью
 Fig. 3. A. Surgical correction according to A. Morrow, Б. An image of the open left ventricle illustrating the area and extent of septal resection and its relationship to the aortic valve leaflets and the adjacent septum and conduction tissue

Еще один вариант миозектомии был предложен D. Cooley в 1967 г. с доступом через ПЖ. Суть способа заключалась в иссечении гипертрофированных мышечных волокон через правую вентрикулотомию с последующей пластикой ВОПЖ аутоперикардиальной заплатой. Данный метод был выполнен 9 пациентам и эффективно уменьшал обструкцию на ВОЛЖ и улучшал диастолическую функцию ЛЖ. В раннем послеоперационном периоде было отмечено 5 летальных исходов вследствие сердечной недостаточности [38].

В 1990-х гг. модифицированная методика по D. Cooley продвигалась институтом НЦССХ им. А.Н. Бакулева и имела явное преимущество в связи с возможностью выполнения операции на работающем сердце [39]. Довольно часто возникала необходимость в последующей коррекции недостаточности МК, поэтому методика не получила дальнейшего развития. В настоящее время данный способ применяется для устранения бивентрикулярной обструкции в сочетании с трансаортальной миозектомией у синдромальных детей с низкой летальностью [39].

Длительное время СМЭ по А. Morrow являлась оптимальным вариантом лечения ГКМП. Недостаточная субаортальная резекция и аномалии подклапанного ап-

парата МК не всегда позволяли полностью устранить обструкцию ВОЛЖ и приводили к повторным оперативным вмешательствам. Единственным способом по методике Morrow полностью устранить градиент и эффективно избавиться от недостаточности МК было его протезирование с иссечением подклапанных структур [37].

В 1994 г. В. Messmer представил концепцию трансаортальной расширенной СМЭ при обструктивной ГКМП [40]. Он пришел к выводу, что классическая техника Morrow имела изъян в том, что недостаточная резекция дистальной части гипертрофированной МЖП сохраняет SAM-синдром и симптомы ГКМП. В своей методике В. Messmer с помощью острого ретрактора через АК вводил и зацеплял самую выпуклую часть перегородки. Затем он проводил дополнительную резекцию в месте соединения перегородки и боковой стенки ЛЖ, а также в месте соединения перегородки и задней стенки на уровне средней части МЖП. В. Messmer считал, что SAM-синдром и митральная недостаточность были вызваны чрезмерной гипертрофией и неправильным положением папиллярных мышц, вызывающих смещение створок МК в систолу. Его методика трансаортальной СМЭ включала освобождение от вторичных хорд и аномальных папиллярных мышц, не несущих функций мышц [41] (рис. 4).

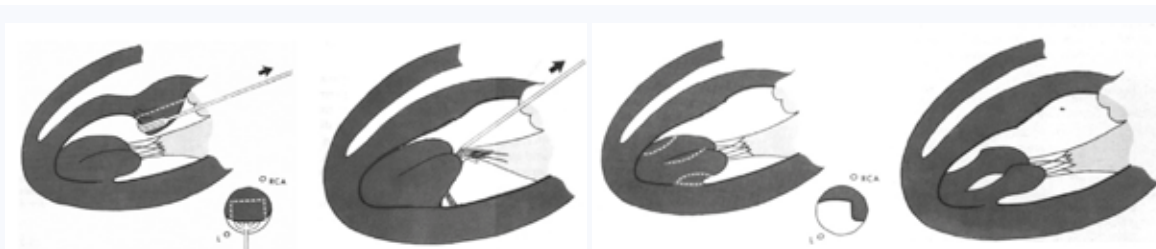


Рис. 4. Хирургическая коррекция, предложенная В. Messmer
 Fig. 4. Surgical correction according to V. Messmer

Роль митрального клапана в формировании обструкции ВОЛЖ

Отдельно стоит упомянуть о роли МК в лечении ГКМП.

V.O. Vjork в 1961 г. впервые описал аномальное движение передней створки МК, которое в последующем

получило название SAM-синдром [42]. Но потребовалось еще около 20 лет эхокардиографических и ангиографических исследований, прежде чем была доказана связь гипертрофии МЖП с движением передней створки МК как причины градиента на ВОЛЖ и недостаточности МК [43].

В мире до сих пор ведутся споры относительно необходимости вмешательства на МК при ГКМП. Одни авторы считают, что больным с обструктивной ГКМП достаточно СМЭ и нет необходимости в сочетанной хирургической коррекции митральной недостаточности. Другие же полагают, что комбинированное оперативное вмешательство, подразумевающее СМЭ с различными видами пластики МК, наиболее эффективно для устранения градиента на ВОЛЖ, митральной недостаточности и основных симптомов ГКМП [44].

D.A. Cooley и соавт. выступали за протезирование МК для уменьшения обструкции выходного тракта у пациентов с ГКМП [45].

Предложенная современная трансаортальная расширенная СМЭ исключает вмешательство на структурно нормальном МК при адекватно скорректированной обструкции ВОЛЖ, даже при гемодинамически значимой недостаточности МК [12, 15, 17, 26].

Современная методика миоэктомии

Современная методика, используемая в клинике Маю, усовершенствовалась и дополнялась на протяжении 30 лет. Опыт лечения насчитывает более 3000 пациентов с ГКМП. [46].

После кардиоплегической остановки сердца и косой аортотомии визуализируется субаортальная область

МЖП и передняя створка МК (ПСМК). Дополнительная визуализация гипертрофированной апикальной и средне-желудочковой части МЖП возможна с помощью перикардиальных швов на правой стороне сердца и швов-держалок на створках АК.

Первый разрез МЖП начинается на 4–5 мм ниже правого коронарного синуса и продолжается по направлению к верхушке сердца. Второй разрез МЖП выполняется с отступом 2–3 мм книзу от комиссуры между левой и правой коронарными створками по направлению к верхушке. Глубина и длина разрезов зависят от толщины гипертрофированной МЖП, которая определялась по эхокардиографии. Затем два разреза соединяются между собой с иссечением участка МЖП трапециевидной формы. При необходимости миоэктомии в апикальной части МЖП для ее визуализации осуществляется нажатие тупфером на ПЖ.

Что касается МК, любые anomальные папиллярные мышцы и вторичные хорды, которые не несут никакой функциональной нагрузки, должны быть иссечены. Они могут дополнительно вызывать обструкцию ВОЛЖ.

Ключевым принципом адекватного устранения градиента на ВОЛЖ является то, что глубина иссечения перегородки менее важна, чем длина резецируемого участка [26]. Остаточный SAM-синдром и обструкция чаще всего являются результатом неадекватно выполненной трансаортальной расширенной СМЭ [46]. (рис. 5).

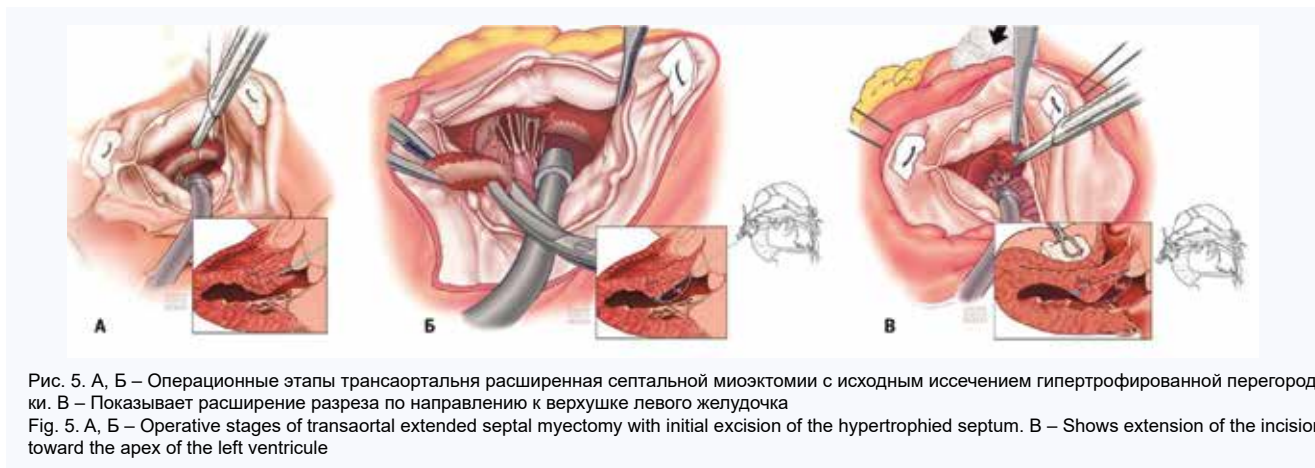


Рис. 5. А, Б – Операционные этапы трансаортальной расширенной септальной миоэктомии с исходным иссечением гипертрофированной перегородки. В – Показывает расширение разреза по направлению к верхушке левого желудочка
Fig. 5. A, B – Operative stages of transaortal extended septal myectomy with initial excision of the hypertrophied septum. B – Shows extension of the incision toward the apex of the left ventricle

Данный способ устраняет диффузную гипертрофию МЖП, распространяющуюся на папиллярные мышцы, выраженное утолщение средней и апикальной части перегородки и anomальные папиллярные мышцы с прикреплением к МК [27]. Правильно выполненная трансаортальная расширенная СМЭ с достаточной глубиной и длиной иссечения МЖП позволяет избежать не только обструкции, но и протезирования МК и его отдаленных осложнений [12, 27, 46].

Накопленный опыт оперативного вмешательства у детей

Хирургическое лечение обструктивной ГКМП у детей описывалось еще в 1959 г. F. Goodwin и соавт. [7]. Опыт вмешательств в те годы был связан с более

высокой частотой осложнений и ранней послеоперационной летальностью. Все это требовало дальнейшего усовершенствования методов хирургического лечения обструкции ВОЛЖ в педиатрической популяции.

В настоящее время «золотым стандартом» лечения обструктивной ГКМП у детей является трансаортальная расширенная СМЭ. Однако до сих пор существует много нерешенных вопросов относительно оптимального возраста для хирургического лечения детей с ГКМП, основных показаний для операции и необходимости вмешательства на МК.

В ряде современных публикаций средний возраст на момент оперативного вмешательства составляет 11,75 лет. Это связано с недостаточным размером фиброзного кольца АК и затруднительным доступом к гипертрофиро-

ванной МЖП. Зачастую именно ограничение визуализации через фиброзное кольцо приводит к осложнениям. При достижении подходящего размера клапана возможно избежать ятрогенный дефект МЖП, повреждения МК и АК и добиться адекватного устранения обструкции на ВОЛЖ [12, 17, 26].

Необходимость сопутствующей хирургической коррекции недостаточности МК при ГКМП вызывает вопросы.

Согласно данным клиники Mayo, которая имеет наибольший опыт лечения ГКМП, вмешательство на МК является скорее исключением и необходимо лишь при врожденной аномалии его структур, пролапсе и отрыве хорд [26]. В остальных же случаях регургитация на клапане и SAM-синдром устраняется после успешно выполненной миоэктомии. Однако встречаются клинические случаи ГКМП, когда единственным способом устранить градиент на ВОЛЖ является протезирование МК. Чаще всего у детей это связано с генетическими синдромами и генными мутациями.

Очень важно, чтобы ранняя послеоперационная летальность составляла менее 1%. Этого возможно добиться только в специализированных центрах с накопленным опытом [17, 47, 48].

Заключение

Таким образом, несмотря на более чем полувековую историю хирургического лечения ГКМП у детей, в современных клинических рекомендациях по ведению и лечению пациентов с данной патологией нет четких указаний по выбору тактики и техники оперативного вмешательства.

Применение методики трансаортальной расширенной СМЭ в детской популяции сопровождается рисками – ятрогенным дефектом МЖП, повреждением АК и МК, нарушениями ритма сердца и имеет ограничение – это размер ФК АК.

В России на сегодняшний день отсутствуют общепринятые утвержденные показания к оперативному вмешательству и оптимальный возраст для детей с ГКМП. Все это требует дальнейшего изучения данной проблемы.

Литература / References

1. Дземешкевич С.Л., Мотрева А.П., Калачанова Е.П., Никитюк Т.Г., Мартыанова Ю.Б., Калмыкова О.В. и др. Манифестация гипертрофической кардиомиопатии у детей: фенотип, генотип и особенности хирургического лечения. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени Б.В. Петровского*. 2021;3(9):16–24. Dzemeshkevich S.L., Motreva A.P., Kalachanova E.P., Nikityuk T.G., Martyanova Yu.B., Kalmykova O.V. et al. Manifestation of hypertrophic cardiomyopathy in children: phenotype, genotype and features of surgical treatment. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2021;9(3):16–24. (In Russ.). DOI: 10.33029/2308-1198-2021-9-3-16-24.
2. Semsarian C., Ingles J., Maron M.S., Maron B.J. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65(12):1249–1254. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.019.
3. Maron B.J., Gardin J.M., Flack J.M., Gidding S.S., Kurosaki T.T., Bild D.E. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary artery risk development in (young) adults. *Circulation*. 1995;92:785–789. DOI: 10.1161/01.cir.92.4.785.
4. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br. Heart J.* 1958; 20(1):1–8. DOI: 10.1136/hrt.20.1.1.
5. Maron M.S., Olivetto I., Betocchi S., Casey S.A., Lesser J.R., Maria A.L. et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(4):295–303. DOI: 10.1056/NEJMoa021332.
6. Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. *Guy's Hospital reports*. 1957;106(4):221–238.
7. Cleland W.P. The surgical management of obstructive cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 1963;4:489–491.
8. Iwata Y., Imai Y., Shin'oka T., Kurosawa H. Subaortic stenosis associated with systolic anterior motion. *Heart and vessels*. 2008;23(6):436–439. DOI: 10.1007/s00380-008-1078-1.
9. Menon S.C., Eidem B.W., Dearani J.A., Ommen S.R., Ackerman M.J., Miller D. Diastolic dysfunction and its histopathological correlation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009;22(12):1327–1334. DOI: 10.1016/j.echo.2009.08.014.
10. Maron M.S., Olivetto I., Zenovich A.G., Link M.S., Pandian N.G., Kuvlin J.T. et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114(21):2232–2239. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682.
11. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., Dearani J.A., Fifer M.A., Mark S. et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(24):2761–2796. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318223e230.
12. Xu H., Yan J., Wang Q., Li D., Guo H., Li S. et al. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in children and adolescents. *Pediatric Cardiology*. 2016;37(6):1091–1097. DOI: 10.1007/s00246-016-1396-5.
13. Maron B.J., Desai M.Y., Nishimura R.A., Spirito P., Rakowski H., Towbin J.A. et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;79(4):390–414. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.11.021.
14. Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А., Александрова С.А., Берсенева М.И., Гордеева М.Л. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):269–333. Gabrusenko S.A., Gudkova A.Ya., Koziolova N.A., Alexandrova S.A., Berseneva M.I., Gordeeva M.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):269–333. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4541.
15. Hang D., Nguyen A., Schaff H.V. Surgical treatment for hypertrophic cardiomyopathy: a historical perspective. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2017;6(4):318–328. DOI: 10.21037/acs.2017.04.03.
16. Wang S., Luo M., Sun H., Song Y., Yin C., Wang L. et al. A retrospective clinical study of transaortic extended septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in China. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013;43(3):534–540. DOI: 10.1093/ejcts/ezs332.
17. Arghami A., Dearani J.A., Said S.M., O'Leary P.W., Schaff H.V. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2017;6(4):376–385. DOI: 10.21037/acs.2017.07.04.
18. Леонтьева И.В., Макарова В.А. Гипертрофическая кардиомиопатия у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013;5:23–33. Leontyeva I.V., Makarova V.A. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatr.* 2013;5:23–33. (In Russ.).
19. Maron B.J., Maron M.S., Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60(8):705–715. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.068.
20. Marian A.J., Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation research*. 2017;121(7):749–770. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
21. Wu J.J., Seco M., Medi C., Semsarian C., Richmond D.R., Dearani J.A. et al. Surgery for hypertrophic cardiomyopathy. *Biophys. Rev.* 2015;7(1):117–125. DOI: 10.1007/s12551-014-0153-3.
22. Binder J., Ommen S.R., Gersh B.J., Van Driest S.L., Tajik A.J., Nishimura R.A. et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofibrillar mutations. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(4):459–467. DOI: 10.4065/81.4.459.
23. Maron B.J., Ommen S.R., Semsarian C., Spirito P., Olivetto I., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy. Present and Future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(1):83–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.003.
24. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., Dearani J.A., Fifer M.A., Link M.S. et al. ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: Executive summary: A report of the Amer-

- ican College of cardiology foundation/ American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;124(24):2761–2796. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318223e230.
25. Harris K.M., Spirito P., Maron M.S., Zenovich A.G., Formisano F., Lesser R.J. et al. Prevalence, clinical profile and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2016;114(3):216–225. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583500.
 26. Altarabsheh S.E., Dearani J.A., Burkhart H.M., Schaff H.V., Deo S.V., Eidem B.W. et al. Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults. *Ann. Thorac. Surg*. 2013;95(2):663–669. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.08.011.
 27. Sun D., Schaff H.V., Nishimura R.A., Geske B.J., Dearani J.A., Ommen S.R. Surgical management of diastolic heart failure after septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JTCVS Tech*. 2021;11:21–26. DOI: 10.1016/j.jtc.2021.10.050.
 28. Minakata K., Dearani J.A., O'Leary P.W., Danielson G.K. Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: early and late results. *Ann. Thorac. Surg*. 2005;80(4):1424–1430. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.03.109.
 29. Goodwin J.F., Hollman A., Cleland W.P., Teare D. Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis. *Br. Heart J*. 1960;22(3):403–414. DOI: 10.1136/hrt.22.3.403.
 30. Kirklin J.W., Ellis F.H. Surgical relief of diffuse subvalvular aortic stenosis. *Circulation*. 1961;24:739–742. DOI: 10.1161/01.cir.24.4.739.
 31. Frye R.L., Kincaid O.W., Swan H.J., Kirklin J.W. Results of surgical treatment of patients with diffuse subvalvular aortic stenosis. *Circulation*. 1965;32:52–57. DOI: 10.1161/01.cir.32.1.52.
 32. Morrow A.G., Lambrew C.T., Braunwald E. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. II. Operative treatment and the results of pre- and postoperative hemodynamic evaluations. *Circulation*. 1964;30(4):120–151.
 33. Lillehei C.W., Levy J. Transatrial exposure for correction of subaortic. *JAMA*. 1963;186(1):8–13. DOI: 10.1001/jama.1963.03710010042005.
 34. Julian O.C., Dye W.S., Javid H., Hunter J.A., Muenster J.J., Najafi H. Apical left ventriculotomy in subaortic stenosis due to a fibromuscular hypertrophy. *Circulation*. 1965;31(1):44–56. DOI: 10.1161/01.CIR.31.4S1.I-44.
 35. Morrow A.G., Brockenbrough E.C. Surgical treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: technic and hemodynamic results of subaortic ventriculotomy. *Ann. Surg*. 1961;154(2):181–189. DOI: 10.1097/0000658-196108000-00003.
 36. Morrow A.G., Fogarty T.J., Hannah H., Braunwald E. Operative treatment in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of preoperative and postoperative clinical and hemodynamic assessments. *Circulation*. 1968;37(4):589–596. DOI: 10.1161/01.cir.37.4.589.
 37. Morrow A.G. Hypertrophic subaortic stenosis. Operative methods utilized to relieve left ventricular outflow obstruction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1978;76(4):423–430.
 38. Cooley D.A., Bloodwell R.D., Hallman G.L., Lasorte A.F., Leachman R.D., Chapman D.W. Surgical treatment of muscular subaortic stenosis results from septectomy in twenty-six patients. *Circulation*. 1967;35(4):124–132. DOI: 10.1161/01.CIR.35.4S1.I-124.
 39. Бокерия Л.А., Борисов К.В., Синёв А.Ф., Злочевская Е.В. Хирургическое лечение гипертрофической обструктивной кардиомиопатии у детей. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2005;1:23–29. Bokerija L.A., Borisov K.V., Sinjov A.F., Zlochevskaja E.V. Hirurgicheskoe lechenie gipertroficheskoj obstruktivnoj kardiomiopatii u detej. *Children's Heart and Vascular Diseases*. 2005;1:26–29. (In Russ.).
 40. Messmer B.J. Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann. Surg*. 1994;58(2):575–577. DOI: 10.1016/0003-4975(94)92268-3.
 41. Schoendube F.A., Klues H.G., Reith S., Messmer B.J. Surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with combined myectomy, mobilisation and partial excision of the papillary muscles. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 1994;8(11):603–608. DOI: 10.1016/1010-7940(94)90044-2.
 42. Bjork V.O., Hultquist G., Lodin H. Subaortic stenosis produced by an abnormally placed anterior mitral leaflet. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1961;41(5):659–669. DOI: 10.1016/S0022-5223(20)31663-9.
 43. Pollic C., Morgan C.D., Gilbert B.W., Rakowski H., Wigle E.D. Muscular subaortic stenosis: the temporal relationship between systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet and the pressure gradient. *Circulation*. 1982;66(5):1087–1094. DOI: 10.1161/01.cir.66.5.1087.
 44. Валиева Л.М., Джорджикья Р.К., Вагизов И.И., Хайруллин Р.Н., Мухарьямов М.Н. Хирургическое лечение митральной недостаточности при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(5):396–402. Velieva L.M., Dzhordzhikia R.K., Vagizov I.I., Khayrullin R.N., Mukharyamov M.N. Surgical treatment of mitral regurgitation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Kardiologiya I Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2020;13(5):396–402. (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio202013051396.
 45. Krajcer Z., Leachman R.D., Cooley D.A., Coronado R. Septal myotomy-myomectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 185 patients. *Circulation*. 1989;80(1):157–164.
 46. Dearani J.A., Danielson G.K. Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu*. 2005;8(1):86–91. DOI: 10.1053/j.pcsu.2005.01.003.
 47. Zhu C., Wang S., Ma Y., Wang S., Zhou Z., Yan J. et al. Childhood obstructive cardiomyopathy and its relevant surgical outcome. *Ann. Thorac. Surg*. 2020;110(1):207–213. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.10.016.
 48. Dearani J.A., Ommen S.R., Gersh B.J., Schaff H.V., Danielson G.K. Surgery Insight: septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy – the Mayo Clinic experience. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med*. 2007;4(9):503–512. DOI: 10.1038/npcardio0965.

Информация о вкладе авторов

Кожанов Р.С. – разработка концепции статьи, написание первой версии рукописи.

Егунув О.А. – разработка концепции и дизайна рукописи, вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Связов Е.А. – вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Кривошеков Е.А. – разработка концепции и дизайна рукописи, вклад в доработку исходного варианта рукописи, окончательное утверждение для публикации.

Сведения об авторах

Кожанов Роман Сергеевич, аспирант, сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 2, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0493-4762.

E-mail: romankozhanoff@yandex.ru.

Егунув Олег Анатольевич, сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт кардиологии, кардиохирургическое отделение № 2, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4023-455X.

E-mail: egunov_oleg@mail.ru.

Information on author contributions

Kozhanov R.S. – development of the concept and design of the manuscript and writing the first version of the manuscript.

Egunov O.A. – development of article concept, contribution to the final version of the article.

Svyazov E.A. – contribution to the revision of the original version of the manuscript.

Krivoshchekov E.V. – development of article concept, contribution to the final version of the article, and approval of final text for publication.

Information about the authors

Roman S. Kozhanov, Graduate Student, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 2, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-0493-4762.

E-mail: romankozhanoff@yandex.ru.

Oleg A. Egunov, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 2, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-4023-455X.


E-mail: egunov_oleg@mail.ru.

Связов Евгений Александрович, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 2, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6907-381X.

E-mail: svyazoff@gmail.com.

Кривошеков Евгений Владимирович, д-р мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением, кардиохирургическое отделение № 2, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0828-3995.

E-mail: kev@cardio-tomsk.ru.

 **Кожанов Роман Сергеевич**, e-mail: romankozhanoff@yandex.ru.

Evgeny A Svyazov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 2, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-6907-381X.

E-mail: svyazoff@gmail.com.

Evgeny V. Krivoshchekov, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Head of the Department of Cardiac Surgery No. 2, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-0828-3995.

E-mail: kev@cardio-tomsk.ru.

 **Roman S. Kozhanov**, e-mail: romankozhanoff@yandex.ru.

Received March 13, 2023

Поступила 13.03.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-86-96>
УДК 616.127-005.4:616.34-008.87

Влияние кишечной микробиоты на устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению

Ю.Ю. Борщев, Д.Л. Сонин, С.М. Минасян, О.В. Борщева, И.Ю. Буровенко, М.М. Галагудза

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Аннотация

Последние 10–15 лет ознаменованы бурным увеличением объема знаний о роли кишечной микробиоты в регуляции разнообразных физиологических процессов. В частности, отмечены взаимосвязи между нарушениями состава кишечной микрофлоры и увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Появляются также работы, в которых продемонстрирована возможность уменьшения выраженности ишемического-реперфузионного повреждения (ИРП) миокарда в результате различных воздействий на состав кишечной микробиоты. В настоящем обзоре проанализирована литература последних лет, посвященная влиянию кишечной микробиоты на устойчивость миокарда к ИРП. Показано, что модуляция кишечного микробиома посредством изменения характера питания, введения пробиотиков, антибиотиков, а также трансплантации кишечной микрофлоры приводит к уменьшению размера инфаркта миокарда. В качестве возможных механизмов кардиопротекции, опосредованной изменениями функционального состояния микробиоты, рассматриваются нормализация повышенной проницаемости кишечного эпителиального барьера с уменьшением проявлений системного воспаления, изменения уровня секреции некоторых гормонов, усиление продукции короткоцепочечных жирных кислот и модуляция метаболизма желчных кислот под действием ферментов кишечных бактерий. Концепция повышения устойчивости миокарда к ИРП за счет модуляции состава кишечной микробиоты является совершенно новым научным направлением, требующим детального изучения в эксперименте с возможностью быстрого внедрения полученных результатов в клиническую практику.

Ключевые слова:	кишечная микробиота, пробиотики, антибиотики, сердце, ишемия, реперфузия, размер инфаркта, кардиопротекция.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00139).
Для цитирования:	Борщев Ю.Ю., Сонин Д.Л., Минасян С.М., Борщева О.В., Буровенко И.Ю., Галагудза М.М. Влияние кишечной микробиоты на устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):86–96. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-86-96 .

Effect of intestinal microbiota on myocardial resistance to ischemia-reperfusion injury

Yuriy Yu. Borshchev, Dmitriy L. Sonin, Sarkis M. Minasyan, Olga V. Borshcheva, Inessa Yu. Burovenko, Michael M. Galagudza

Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russian Federation,
2, Akkuratova str., Saint-Petersburg, 197341, Russian Federation

Abstract

The last 10–15 years have been marked by a rapid increase in the volume of knowledge about the role of the intestinal microbiota in the regulation of various physiological processes. In particular, the interrelations between disturbances in the

✉ Буровенко Инесса Юрьевна, e-mail: burovenko.inessa@gmail.com.

composition of the intestinal microflora and an increase in the risk of developing cardiovascular diseases were noted. There are also emerging works that demonstrate the possibility of reducing the severity of myocardial ischemia-reperfusion injury as a result of various effects on the composition of intestinal microbiota. This review analyzes the recent literature on the influence of intestinal microbiota on myocardial resistance to ischemia-reperfusion injury. It has been shown that modulation of the intestinal microbiome by changing the nature of nutrition, probiotics, antibiotics, and intestinal microflora transplantation leads to a reduction in the size of myocardial infarction. Normalization of increased permeability of intestinal epithelial barrier with reduction of manifestations of systemic inflammation, changes in the level of secretion of some hormones, increased production of short-chain fatty acids and modulation of bile acid metabolism under the action of intestinal bacterial enzymes are considered as possible mechanisms of cardioprotection mediated by changes in the functional state of microbiota. The concept of increasing myocardial resistance to ischemia-reperfusion injury by modulating the composition of the intestinal microbiota is a completely new scientific direction that requires detailed study in experiment with the possibility of rapid implementation of the results obtained in clinical practice.

Keywords:	gut microbiota, probiotics, antibiotics, heart, ischemia, reperfusion, infarct size, cardioprotection.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-15-00139.
For citation:	Borshchev Y.Yu., Sonin D.L., Minasyan S.M., Borshcheva O.V., Burovenko I.Yu., Galagudza M.M. Effect of intestinal microbiota on myocardial resistance to ischemia-reperfusion injury. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):86–96. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-86-96 .

Введение

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) наряду со злокачественными новообразованиями лидирует среди причин смерти во всем мире, причем в последние 30 лет, несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения ИБС, отмечается значительное увеличение ее распространенности. Так, в 2017 г. в мире насчитывалось 126,5 млн лиц с диагнозом ИБС; при этом ИБС послужила причиной смерти 8,9 млн человек [1]. Несмотря на постепенное улучшение клинических исходов острого коронарного синдрома и, в частности, уменьшение летальности на 6,1–7,4% в год с 2002 по 2015 гг. [2], важнейшей задачей является разработка новых подходов к уменьшению выраженности ишемического-реперфузионного повреждения (ИРП) миокарда. К сожалению, многочисленные разработанные и апробированные в экспериментальных исследованиях подходы к уменьшению размера инфаркта миокарда оказались неэффективными в клинической практике, что создало ситуацию «трансляционного кризиса» [3].

Последние 10–15 лет были ознаменованы бурным увеличением объема знаний о роли кишечной микробиоты в регуляции разнообразных физиологических процессов [4]. Параллельно происходит накопление научных данных о патогенетическом значении нарушений состава кишечной микробиоты в развитии различных заболеваний, а также о способах терапевтического воздействия на микробиоту с целью профилактики и лечения социально значимых видов патологии. В частности, отмечены взаимосвязи между нарушениями состава кишечной микрофлоры и увеличением риска развития таких сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как атеросклероз коронарных и мозговых артерий, артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность [5].

Появляются также работы, в которых продемонстрирована возможность уменьшения выраженности ИРП миокарда в результате различных воздействий на состав кишечной микробиоты [6]. При этом изучение молекуляр-

ных механизмов, лежащих в основе подобного кардиопротективного действия модуляции кишечного микробиома, находится на начальном этапе.

Цель настоящего обзора: проанализировать литературу последних лет, посвященную влиянию кишечной микробиоты на устойчивость миокарда к ИРП, и представить авторскую концепцию возможных механизмов пробиотик-опосредованной кардиопротекции.

Кишечная микробиота и сердечно-сосудистые заболевания

С методической точки зрения все исследования, посвященные изучению роли кишечной микробиоты в развитии ССЗ, могут быть разделены на несколько групп. В части исследований проанализированы изменения состава микробиоты, имеющие место при том или ином заболевании, в сравнении со здоровыми испытуемыми. В других работах применяются различные способы коррекции состава кишечной микрофлоры, которые направлены на предотвращение развития заболевания или уменьшение выраженности его проявлений / последствий. Указанные способы включают изменения состава пищи, применение про- и пребиотиков, антибиотиков, а также трансплантацию фекальной микробиоты. Наконец, в немногочисленных исследованиях проанализированы механизмы влияния микробиоты на основные патогенетические факторы ССЗ, доказаны причинно-следственные связи между молекулярными событиями, возникающими при модуляции микробиоты, и исходами ССЗ.

АГ представляет собой важнейший модифицируемый фактор риска развития атеросклероза и занимает начальное положение в континууме ССЗ. В настоящее время в экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при АГ происходят значимые изменения состава микробиоты, которые заключаются в уменьшении ее видового разнообразия и в увеличении соотношения фирмикуты / бактероиды [7, 8]. Эти изменения сочетались с уменьшением количества бактерий,

продуцирующих такие короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), как ацетат, бутират и пропионат [9]. КЦЖК образуются некоторыми представителями кишечной микробиоты из поступающих с пищей полисахаридов и в целом обладают протективными свойствами, а именно нормализуют повышенную проницаемость кишечного эпителиального барьера, уменьшают экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов, ослабляют оксидативный стресс. Введение пропионата сопровождается гипотензивным действием, опосредованным активацией G-белок-связанного рецептора 41, локализованного на эндотелии [10].

Наибольшее количество исследований посвящено изучению связи между состоянием кишечной микробиоты и развитием / прогрессированием атеросклероза [11]. Характерные для пациентов с коронарным атеросклерозом изменения микробиоты включают значительное увеличение фирмикутных бактерий семейства *Lactobacillaceae* и снижение бактерий семейства *Bacteroidaceae* [12]. Увеличение представительства бактерий семейства *Enterobacteriaceae* было ассоциировано с наличием более крупных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и более тяжелым течением ИБС [13].

Одним из важнейших механизмов, связывающих изменение кишечного микробиома с процессом атерогенеза, является увеличение кишечными бактериями продукции триметиламина, который окисляется в печени до триметиламин-N-оксида (ТМАО). Хотя рецепторный механизм действия ТМАО до настоящего времени не описан, обнаружены такие его проатерогенные эффекты, как уменьшение обратного транспорта холестерина, стимуляция образования пенных клеток, стимуляция сборки NLRP3 инфламмосомы, а также активация тромбоцитов и эндотелиоцитов с усилением адгезии моноцитов к последним [14]. Не менее важное значение в процессе потенциации атеросклероза при кишечном дисбиозе может иметь повышение проницаемости эпителиального барьера, бактериальная транслокация и системное воспаление. Примечательно, что другие соединения, образующиеся в результате ферментативной активности кишечных бактерий, в противоположность ТМАО обладают атеропротективными эффектами, понижая уровень холестерина в крови. Таким действием обладают некоторые КЦЖК и вторичные желчные кислоты (ЖЛК) [15].

Хроническая сердечная недостаточность также характеризуется специфическими изменениями кишечной микробиоты, которые заключаются в уменьшении представительства бутират-продуцирующих бактерий и появлении патогенных бактерий, включая *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, а также грибов рода *Candida* [16]. Для сердечной недостаточности в наибольшей степени характерно повышение проницаемости кишечного эпителиального барьера, связанное, с одной стороны, с гипоксическим повреждением в результате гипоперфузии кишки и, с другой стороны, с венозным застоем и отеком. Повышение проницаемости эпителия сопровождается транслокацией микроорганизмов и компонентов микробных клеток во внутреннюю среду организма, что ведет к активации иммунной системы и системному воспалению, в частности, к повышению концентрации в крови провоспалительных цитокинов. Цитокины не только обеспечивают усиление катаболических процессов, но и провоцируют анорексию, дисфункцию эндотелия и снижение сократимости миокарда.

Еще один аспект нарушения функции кишечного эпителия – это нарушение всасывания питательных веществ (мальабсорбция), что ведет к кахексии. Дисфункция кишечного эпителия также сопровождается кишечным дисбиозом, проявляющимся проникновением некоторых симбионтов в собственную пластинку слизистой оболочки, нарушением всасывания витаминов и изменением продукции микробных метаболитов. Указанные механизмы составляют основу так называемой «кишечной» гипотезы патогенеза хронической сердечной недостаточности [17].

Более подробная характеристика изменений кишечной микробиоты при ССЗ, а также описание новых мишеней для профилактики и лечения ССЗ на основе воздействия на микробиоту и ее метаболиты даны в нескольких подробных обзорных статьях [18–20].

Кардиопротективные эффекты изменения состава кишечной микробиоты

Значительный интерес представляют исследования, в которых оценивалась взаимосвязь между функцией кишечной микробиоты и устойчивостью миокарда к ИРП. Известно, что у пациентов с коронарным атеросклерозом и острым коронарным синдромом важнейшей детерминантой прогноза является именно размер инфаркта. В основе представлений о классической кардиопротекции лежит возможность ограничения размера инфаркта под действием различных фармакологических и нефармакологических воздействий [21]. Это определение послужило отправной точкой для возникновения гипотезы о том, что управляемое воздействие на кишечную микробиоту и возникающие при этом системные изменения уровня ряда цитокинов, гормонов и метаболитов могут воздействовать на сердце, формируя кардиопротективный фенотип. Результаты поиска литературы, посвященной этому вопросу, представлены в таблице.

Первые данные о влиянии состава кишечной микробиоты на размер экспериментального инфаркта миокарда у крыс были получены в 2012 г. [22]. В этой работе применение ванкомицина и пробиотического штамма *L. plantarum* 299V сопровождалось значимым снижением концентрации лептина в плазме крови и уменьшением размера инфаркта на 27 и 29% соответственно. Позднее той же группой исследователей были получены данные о влиянии изменения кишечной микробиоты под воздействием ванкомицина и смеси антимикробных препаратов (стрептомицин, неомицин, бацитрацин, полимиксин Б) на устойчивость миокарда к ИРП [24]. При этом также отмечалось уменьшение размера инфаркта на модели ишемии-реперфузии *in vivo* и на изолированном сердце. Метаболомный анализ плазмы крови животных показал, что модуляция состава микрофлоры с помощью антибиотиков сопровождалась изменением концентрации 284 метаболитов, причем уровень 193 из них снижался. Экзогенное введение некоторых из аминокислот, уровень которых был пониженным, приводило к отмене кардиопротективного эффекта в группе, получавшей ванкомицин. Использование пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 у крыс с перманентной окклюзией коронарной артерии сопровождалось уменьшением степени выраженности гипертрофии миокарда и улучшением систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ).

Таблица. Исследования, посвященные изучению влияния измененного состава кишечной микробиоты на устойчивость миокарда к ишемическому повреждению
Table. Studies investigating the effect of altered composition of the intestinal microbiota on myocardial resistance to ischemic injury

Воздействие на кишечную микробиоту Impact on the gut microbiota	Вид животного Kind of animal	Модель ишемии миокарда Experimental model of myocardial ischemia	Критерии наличия кардиопротективного действия Criteria for a cardioprotective effect	Возможные механизмы кардиопротекции Possible mechanisms of cardioprotection	Источник Source
Ванкомицин либо <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v Vancomycin or <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	Крыса Rat	Ишемия/реперфузия <i>in vivo</i> (30/120 мин); глобальная ишемия / реперфузия на изолированном сердце (25/180 мин) Ischemia / reperfusion <i>in vivo</i> (30/120 min); global ischemia / reperfusion on an isolated heart (25/180 min)	Уменьшение размера инфаркта <i>in vivo</i> и улучшение функции ЛЖ после ишемии на изолированном сердце Infarct size reduction <i>in vivo</i> and in isolated heart, improvement of left ventricular function after ischemia on an isolated heart	Уменьшение концентрации лептина в крови Reduction of leptine concentration in blood	[22]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1	Крыса Rat	Постоянная ишемия <i>in vivo</i> (6 нед.) Permanent ischemia <i>in vivo</i> (6 weeks)	Улучшение функции ЛЖ, по данным ЭхоКГ и катетеризации, уменьшение выраженности гипертрофии ЛЖ Improvement of left ventricular function by echocardiography and catheterization data, reduction of left ventricular hypertrophy	Уменьшение соотношения лептин / адипонектин, изменения метаболизма Reduction of the leptin / adiponectin ratio, changes in metabolism	[23]
Ванкомицин либо смесь стрептомицина, неомицина, полимиксина В и бацитрацина Vancomycin or a mixture of streptomycin, neomycin, polymyxin B and bacitracin	Крыса Rat	Ишемия / реперфузия <i>in vivo</i> (30/180 мин); глобальная ишемия / реперфузия на изолированном сердце (25/180 мин) Ischemia / reperfusion <i>in vivo</i> (30/180 min); global ischemia / reperfusion on an isolated heart (25/180 min)	Уменьшение размера инфаркта <i>in vivo</i> и на изолированном сердце Reduction of infarct size <i>in vivo</i> and in an isolated heart	Изменения метаболизма. Доказано участие Src киназы, Янус киназы 2 (JAK-2), фосфатидилинозитол-3ОН киназы/протеинкиназы В (PI3K/Akt), митоген-активируемой протеинкиназы p42/44 и p38 (p42/44 MAPK, p38 MAPK), АТФ-чувствительных калиевых каналов Metaboloma changes, Src kinase, Janus kinase 2 (JAK-2), phosphatidylinositol-3OH kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), mitogen-activated protein kinase p42/44 and p38 (p42/44 MAPK, p38 MAPK), and ATP-sensitive potassium channels have been shown to be involved	[24]
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> 420	Мышь Mouse	Ишемия / реперфузия <i>in vivo</i> (30 мин/3 дня) Ischemia / reperfusion <i>in vivo</i> (30 min/3 days)	Уменьшение размера инфаркта Reduction of infarct size	Уменьшение экспрессии провоспалительных цитокинов в зоне инфаркта; активация T-регуляторов Reduction of pro-inflammatory cytokine expression in the infarct zone; activation of T-regulators	[6]
Физическая нагрузка (тредмил, 4 нед.) Physical activity (treadmill, 4 weeks)	Мышь Mouse	Постоянная ишемия <i>in vivo</i> (1 нед.) Permanent ischemia <i>in vivo</i> (1 week)	Улучшение функции ЛЖ, по данным ЭхоКГ Improvement of left ventricular function according to echocardiography data	Изменения качественного состава кишечной микробиоты, индуцированные физической нагрузкой Changes in the quality of intestinal microbiota induced by physical activity	[25]
Смесь <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> Mixture of <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>	Крыса Rat	Изопротереноловый инфаркт (24 ч) Isoproterenol heart attack (24 h)	Улучшение функции ЛЖ, уменьшение морфологических признаков повреждения Improvement of left ventricle function, reduction of morphological signs of damage	Уменьшение уровня фактора некроза опухоли-α и выраженности оксидативного стресса Reduction of the level of tumor necrosis factor-α and the severity of oxidative stress	[26]
Тетрациклин Tetracycline	Крыса Rat	Глобальная ишемия / реперфузия на изолированном сердце (30/120 мин) Global ischemia / reperfusion on an isolated heart (30/180 min)	Уменьшение размера инфаркта Reduction of infarct size	Прямой цитопротективный эффект тетрациклина Direct cytoprotective effect of tetracycline	[27]

Окончание табл. 1
End of table 1

Воздействие на кишечную микробиоту Impact on the gut microbiota	Вид животного Kind of animal	Модель ишемии миокарда Experimental model of myocardial ischemia	Критерии наличия кардиопротективного действия Criteria for a cardioprotective effect	Возможные механизмы кардиопротекции Possible mechanisms of cardioprotection	Источник Source
Цианидин-3-глюкозид Cyanidin-3-glucoside	Мышь Mouse	Глобальная ишемия / реперфузия на изолированном сердце (40 мин/15 мин.) Global ischemia / reperfusion on an isolated heart (40 min/15 min)	Уменьшение высвобождения ЛДГ в перфузат; уменьшение повреждения митохондрий Reduction of LDH release into perfusate; reduction of mitochondrial damage	Изменения качественного состава кишечной микробиоты, индуцируемые введением цианидин-3-глюкозида (трансплантация микробиоты интактным мышам воспроизводила кардиопротективный эффект), уменьшение выраженности оксидативного стресса Changes in the qualitative composition of intestinal microbiota induced by cyanidin-3-glucoside administration (microbiota transplantation to intact mice reproduced cardioprotective effect); reduction of oxidative stress severity	[28]
Смесь <i>Lactobacillus acidophilus</i> (LA-5) и <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (BB-12) Mixture of <i>Lactobacillus acidophilus</i> (LA-5) and <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (BB-12)	Крыса Rat	Глобальная ишемия / реперфузия на изолированном сердце (30/120 мин) Global ischemia / reperfusion on an isolated heart (30/120 min)	Уменьшение размера инфаркта Reduction of infarct size	Уменьшение уровня провоспалительных цитокинов; уменьшение уровня липополисахарида в крови, изменения качественного состава кишечной микробиоты Reduction in pro-inflammatory cytokine levels; reduction in blood lipopolysaccharide levels, changes in the qualitative composition of the intestinal microbiota	[29]
Смесь <i>Lactobacillus acidophilus</i> (LA-5) и <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (BB-12) Mixture of <i>Lactobacillus acidophilus</i> (LA-5) and <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (BB-12)	Крыса Rat	Ишемия / реперфузия <i>in vivo</i> (30/120 мин) Ischemia / reperfusion <i>in vivo</i> (30/120 min)	Уменьшение размера инфаркта Reduction of infarct size	Уменьшение уровня провоспалительных цитокинов, липополисахарида и желчных кислот в крови Reduction of pro-inflammatory cytokines, lipopolysaccharide and bile acids levels in blood	[30]
Трансплантация кишечной микробиоты от крыс с дисбиозом, индуцированным высокожировой диетой Transplantation of intestinal microbiota from rats with high-fat diet-induced dysbiosis	Крыса Rat	Ишемия / реперфузия <i>in vivo</i> (30 мин/24 ч) Ischemia / reperfusion <i>in vivo</i> (30 min/24 h)	Увеличение размера инфаркта Increase in infarct size	Изменения качественного состава кишечной микробиоты (увеличение соотношения фирмикуты / бактериоиды), увеличение уровня липополисахарида, усиление фосфорилирования NFκB, повышение проницаемости кишечного эпителиального барьера Changes in the quality of intestinal microbiota (increase in firm/bacteroid ratio), increase in lipopolysaccharide level, increase in phosphorylation NFκB, increase in the permeability of the intestinal epithelial barrier	[31]
Смесь метронидазола, ванкомицина, ампициллина, гентамицина Mixture of metronidazole, vancomycin, ampicillin, gentamicin	Мышь Mouse	Ишемия / реперфузия <i>in vivo</i> (60 мин/3 дня) Ischemia / reperfusion <i>in vivo</i> (60 min/3 days)	Уменьшение размера инфаркта и зоны невосстановления кровотока; улучшение функции ЛЖ, по данным ЭхоКГ Reduction of the size of the infarct and the zone of unregulated blood flow; improvement of left ventricle function according to echocardiography data	Уменьшение уровня липополисахарида, провоспалительных цитокинов, уменьшение выраженности воспалительной инфильтрации миокарда Reduction of lipopolysaccharide, proinflammatory cytokines, reduction of inflammatory myocardial infiltration	[32]
<i>Lactobacillus johnsonii</i> EU03	Крыса Rat	Постоянная ишемия <i>in vivo</i> (4 нед.) Permanent ischemia <i>in vivo</i> (4 week)	Уменьшение степени повреждения миокарда; улучшение функции ЛЖ, по данным ЭхоКГ Reduction of the degree of myocardial damage; improvement of left ventricular function according to echocardiography data	Изменения качественного состава кишечной микробиоты; изменения метаболизма, уменьшение проницаемости кишечного эпителиального барьера Changes in the quality of intestinal microbiota, metaboloma changes; reduction of intestinal epithelial barrier permeability	[33]

Эти позитивные эффекты пробиотической терапии были ассоциированы с нормализацией повышенного уровня лептина в плазме крови [23]. Применение пробиотического штамма *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* 420 (B420) у мышей с кишечным дисбиозом, вызванным высокожировой диетой, показало существенное уменьшение размера инфаркта, индуцированного 30-минутной окклюзией коронарной артерии с последующей реперфузией [6].

Группой китайских исследователей проведено оригинальное исследование, в котором в качестве стимула для изменения состава кишечного микробиома у мышей применялось не введение антибиотиков / пробиотиков, а нарастающая по интенсивности физическая нагрузка в течение 4 нед. Примечательно, что отмеченные в результате физической нагрузки изменения состава кишечной микробиоты сочетались с повышением ударного объема и систолической функции ЛЖ после моделирования инфаркта миокарда [25]. В одной из работ на модели инфаркта миокарда у крыс было показано, что коронароокклюзионный инфаркт сам по себе приводит к изменению состава кишечной микробиоты (увеличению представительства бактерий типов *Synergistetes* и *Spirochaetes*, а также семейств *Lachnospiraceae* и *Syntrophomonadaceae*) и резкому повышению проницаемости эпителиального барьера тонкой кишки [34].

Кардиопротективный эффект смеси пробиотических штаммов *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Lactobacillus acidophilus* при введении в течение 14 дней перед моделированием ишемического инфаркта миокарда у крыс был обнаружен иранскими учеными [26]. В качестве важнейшего механизма уменьшения повреждения миокарда в этой работе рассматривается снижение уровня фактора некроза опухоли- α и интенсивности оксидативного стресса. В исследованиях нашей группы было впервые показано, что назначение крысам с синдромом системного воспалительного ответа пробиотической терапии путем перорального введения смеси пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) приводит к уменьшению выраженности возникающих при этом отклонений биохимических и иммунологических параметров, а также сопровождается уменьшением размера инфаркта миокарда [29, 30]. В одном из последних исследований было показано, что введение крысам *Lactobacillus johnsonii* EU03 перед моделированием постоянной перевязки левой коронарной артерии приводит к уменьшению степени повреждения миокарда и более высоким значением фракции изгнания и фракции укорочения через 4 нед. по сравнению с контролем [33].

Исследования с постоянной окклюзией коронарной артерии более сложно интерпретировать с точки зрения классической кардиопротекции, поскольку в данном случае основной точкой приложения терапевтического воздействия является не ИРП миокарда, а выраженность постинфарктного воспаления, фиброза и ремоделирования. Очевидно, что в некоторых случаях изменения состава кишечной микробиоты могут оказывать негативное влияние на устойчивость миокарда к ИРП и, таким образом, способствовать более выраженному повреждению с увеличением размера инфаркта. Подобный эффект был описан в работе М.А. Gaghe и соавт., в которой интактным крысам проводили трансплантацию кишечной

микробиоты от крыс с дисбиозом, индуцированным высокожировой диетой и характеризующимся увеличением отношения фирмикуты / бактериоды [31]. В результате у животных-реципиентов было отмечено увеличение размера инфаркта, которое сочеталось с увеличением уровня липополисахарида в плазме крови и повышением проницаемости кишечного барьера.

Таким образом, к настоящему времени в экспериментальных исследованиях на грызунах получены убедительные данные о том, что модуляция кишечного микробиома приводит к уменьшению ИРП миокарда. Для изменения состава и функции микробиоты с целью индукции кардиопротекции применялись различные подходы, включая введение пробиотиков разных групп, антибиотиков и других антимикробных препаратов, трансплантацию кишечной микрофлоры и некоторые не прямые воздействия. В подавляющем большинстве проведенных исследований основным критерием кардиопротективной эффективности являлся размер инфаркта. В некоторых исследованиях применяли также функциональные критерии, например, фракцию выброса ЛЖ, по данным ЭхоКГ.

Механизмы кардиопротекции при изменении состава кишечной микробиоты

Большое значение для последующего переноса результатов исследований по пробиотик-индуцированной кардиопротекции в клиническую практику имеет расшифровка молекулярных механизмов защиты миокарда. В целом, механизмы фармакологической кардиопротекции, равно как и кардиопротекции под действием различных видов кондиционирования миокарда, изучены чрезвычайно подробно [35, 36]. Начиная с конца 90-х гг. XX в., сформировалось представление о трех последовательных этапах реализации кардиопротективного ответа на молекулярном уровне – рецепторном, сигнальном и эффекторном [37].

Исходя из теоретических представлений, можно предположить, что этапы внутриклеточного сигналинга и активации конечного эффектора кардиопротекции являются относительно неспецифичными для различных кардиопротективных воздействий, включая модуляцию микробиоты. Это предположение подтверждается данными о том, что антибиотик-индуцированное ограничение размера инфаркта у крыс не реализовалось при фармакологической блокаде элементов внутриклеточного сигнального каскада кардиопротекции, включая Src киназу, Янус киназу 2, фосфатидилинозитол-3ОН – киназу / протеинкиназу B, митоген-активируемые протеинкиназы p42/44 и p38, а также АТФ-чувствительных калиевых каналов, относящихся к конечным эффекторам [24].

В отличие от сигнального и эффекторного этапов, рецепторный этап реализации кардиопротективного ответа представлен десятками различных типов мембранных рецепторов с соответствующими лигандами. Некоторые из них являются более специфичными для определенных кардиопротективных воздействий. Следует отметить, что рецепторные механизмы кардиопротекции, опосредованной изменениями состава микробиоты, в настоящее время изучены недостаточно.

Тем не менее данные литературы позволяют выдвинуть на роль кардиопротективных лигандов некоторые молекулы, уровень которых в крови прямо или опосредованно связан с активностью кишечной микрофлоры. Эти сигнальные молекулы целесообразно разделить на

две группы: 1) образующиеся клетками макроорганизма в результате стимуляции со стороны продуктов распада кишечных бактерий; 2) образующиеся ферментативным путем в результате метаболической активности самой микробиоты и поступающие в кровоток из просвета киш-

ки. К первой группе относятся молекулярные механизмы, связанные с активацией иммунной системы и последующим изменением продукции цитокинов, факторов роста и некоторых гормонов, а ко второй – продукция ЖЛК и КЦЖК (рис. 1).

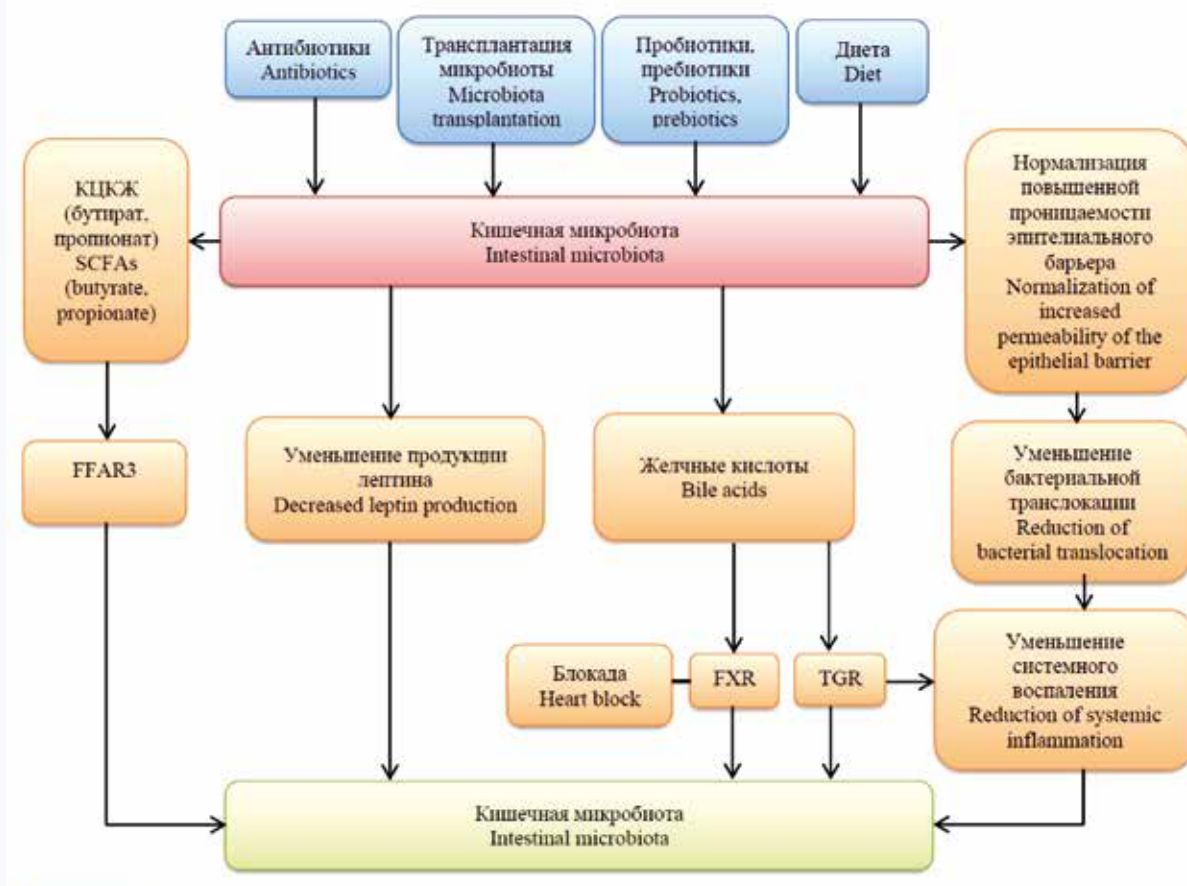


Рис. 1. Потенциальные механизмы защиты миокарда от ишемического-реперфузионного повреждения при модификации состава кишечной микробиоты

Примечание: КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты, FXR – фарнезоидный рецептор X, TGR5 – G-белок-связанный мембранный рецептор желчных кислот 1, FFAR3 – рецептор свободных жирных кислот 3.

Fig. 1. Potential mechanisms of myocardial protection against ischemic-reperfusion injury upon modification of the composition of the intestinal microbiota
Note: SCFA – short chain fatty acids, FXR – farnesoid X receptor, TGR5 – G-protein-coupled bile acid membrane receptor 1, FFAR3 – free fatty acid receptor 3.

Активация иммунной системы, цитокины и гормоны

Наряду с другими факторами состав кишечной микробиоты оказывает влияние на проницаемость кишечного эпителиального барьера [38]. Повышение проницаемости эпителиальной выстилки кишечника сопровождается бактериальной транслокацией, т. е. интенсификацией переноса бактерий и патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП) в собственную пластинку слизистой, где происходит распознавание ПАМП различными типами паттерн-распознающих рецепторов, локализованных как на клетках врожденного иммунитета, так и на эпителиоцитах. Активация клеток приводит к NFκB-зависимой экспрессии многих генов, участвующих в воспалении, включая адгезионные молекулы, белки острой фазы и провоспалительные цитокины. Применительно к вопросу

о кардиопротекции следует подчеркнуть, что значительное повышение концентрации в крови таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухолей-α, интерлейкин-1β и др. сопровождается индукцией апоптоза кардиомиоцитов, угнетением сократительной функции миокарда, усилением хемотаксиса и активацией лейкоцитов в зоне ишемического повреждения [39]. В экспериментальных исследованиях убедительно показаны кардиопротективные эффекты антицитокиновых препаратов [40, 41].

Таким образом, любые изменения состава кишечной микробиоты, способствующие нормализации проницаемости эпителия и уменьшению проявлений системного и локального воспаления, имеют кардиопротективную направленность. Действительно, в ряде исследований, приведенных в таблице 1, было отмечено уменьшение уровня липополисахарида и провоспалительных цитоки-

нов в плазме крови, которое было ассоциировано с инфаркт-лимитирующим действием модуляции микробиоты [30, 32]. Не менее важную роль может играть стимуляция противовоспалительных механизмов. Так, в работе С.А. Danilo и соавт. было установлено, что пробиотик-опосредованная кардиопротекция у мышей сопровождалась активацией T-регуляторов, продуцирующих такие цитокины, как трансформирующий фактор роста β , интерлейкин-10 и -35 [6].

В нескольких публикациях было показано, что важным механизмом кардиопротекции при модуляции микробиоты может являться снижение концентрации лептина в плазме крови [22, 23]. Хотя связь между кишечной микробиотой и продукцией лептина изучена недостаточно, эти данные заслуживают внимания, поскольку в последние годы доказано, что хроническая гиперлептинемия приводит к системному воспалению, увеличению размера инфаркта, усилению гипертрофии миокарда и увеличению частоты развития ишемических аритмий [42, 43].

Желчные кислоты

Первичные ЖЛК – холевая и хенодесоксихолевая – синтезируются в гепатоцитах из холестерина и секретируются в составе желчи в просвет кишки, где бактериальная 7α -дегидроксилаза превращает их в дезоксихолевую и литохолевую кислоты соответственно [44]. Таким образом, активность кишечной микробиоты является одним из факторов, влияющих на метаболизм ЖЛК и определяющих их уровень в крови, поступающей в печень по воротной вене, а также в системном кровотоке. Поступающие в системный кровоток ЖЛК осуществляют свою сигнальную функцию посредством взаимодействия с двумя группами рецепторов – ядерными рецепторами и мембранными G-белок связанными рецепторами [45]. В контексте кардиопротекции наиболее важными мишенями являются ядерный фарнезоидный рецептор X (FXR) и G-белок-связанный мембранный рецептор желчных кислот 1 (TGR5). Известно, что активация FXR в кардиомиоцитах вызывает открытие митохондриальной поры и сопровождается запуском апоптоза [46]. У мышей, нокаутных по гену FXR, было отмечено улучшение функционального состояния сердца и уменьшение выраженности фиброза миокарда после перевязки коронарной артерии [47]. Позднее было показано, что апоптоз-индуцирующая активность FXR зависит от статуса его посттрансляционной модификации, в частности, степени связывания с малым убиквитин-связанным модификатором 1 (SUMO) [48]. Снижение степени SUMO-илирования FXR приводит к усилению транскрипционной активности последнего, более интенсивному апоптозу и нарастанию выраженности ИРП миокарда.

Если активация FXR преимущественно ассоциирована с негативными кардиоспецифическими последствиями в виде апоптоза кардиомиоцитов и эндотелиальной дисфункции, то стимуляция TGR5, напротив, оказывает защитное действие при ишемии миокарда. Показано, что введение дезоксихолевой кислоты мышам сопровождалось уменьшением размера инфаркта и улучшением функции ЛЖ на модели постоянной перевязки коронарной артерии [49]. Авторы показали, что кардиопротективный эффект дезоксихолевой кислоты был связан с уменьшением экспрессии в миокарде интерлейкина-1 β за счет ингибирования NF κ B.

Существуют и другие возможные механизмы кардиопротекции при активации TGR5. Так, показано, что стимуляция TGR5 сопровождается усилением секреции глюкагоноподобного пептида-1 энтероэндокринными L-клетками тонкой кишки [50]. Глюкагоноподобный пептид-1 не только обеспечивает нормализацию нарушенной секреции инсулина при сахарном диабете 2-го типа, но и обладает прямым кардиопротективным действием, что было убедительно показано в экспериментальных и клинических исследованиях [51].

Короткоцепочечные жирные кислоты

КЦЖК содержат в своей основной цепочке от 1 до 6 атомов углерода, образуются определенными представителями кишечной микрофлоры из поступающих с пищей неперевариваемых полисахаридов и обладают рядом положительных биологических эффектов. Так, непосредственно в кишке КЦЖК обеспечивают нормализацию повышенной проницаемости эпителиального слоя и служат энергетическим субстратом для эпителиоцитов. Системные эффекты КЦЖК включают подавление воспаления, ослабление оксидативного стресса и снижение артериального давления за счет вазодилатации [52]. Большой интерес вызывает способность КЦЖК к ингибированию гистондеацетилаз, что открывает перспективы эпигеномной регуляции экспрессии генов [53].

С точки зрения кардиопротекции большое значение может иметь рецепторный механизм действия КЦЖК, который реализуется через их взаимодействие с различными классами рецепторов свободных жирных кислот (FFAR) [54]. Показано, что воздействие пропионата на FFAR3 (или GRP41) рецепторы приводит к уменьшению ИРП миокарда у мышей, причем одним из механизмов кардиопротекции является уменьшение продукции ангиотензина II в миокарде [55]. Добавление КЦЖК в рацион мышей, предварительно получавших антибиотики, сопровождалось значимым улучшением выживаемости и усилением миграции в поврежденный миокард миелоидных клеток костного мозга после перманентной перевязки коронарной артерии [56]. Добавление ацетата и пропионата в корм мышам с перегрузкой ЛЖ давлением приводило к улучшению функции сердца, ослаблению фиброза и уменьшению ремоделирования [57]. Следует подчеркнуть, что к настоящему времени продемонстрирована способность КЦЖК уменьшать последствия ИРП не только в миокарде, но также в почке [58], головном мозге [59] и тонкой кишке [60].

Заключение

Таким образом, анализ современной литературы показывает, что концепция повышения устойчивости миокарда к ИРП за счет модуляции состава кишечной микробиоты является совершенно новым научным направлением, требующим детального изучения в эксперименте с возможностью быстрого внедрения полученных результатов в клиническую практику. Результаты рассмотренных в данном обзоре исследований последних 10 лет свидетельствуют о появлении нового тренда, формирующегося на стыке кардиологии, гастроэнтерологии и микробиологии и заключающегося в обосновании стратегии защиты миокарда от ИРП путем контроля состава кишечной микробиоты с помощью антимикробных и пробиотических препаратов.

Литература / References

1. Dai H., Much A.A., Maor E., Asher E., Younis A., Xu Y. et al. Global, regional, and national burden of ischaemic heart disease and its attributable risk factors, 1990–2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes*. 2022;8(1):50–60. DOI: 10.1093/ehjcco/qcaa076.
2. Camacho X., Nedkoff L., Wright F.L., Nghiem N., Buajitti E., Goldacre R. et al. Relative contribution of trends in myocardial infarction event rates and case fatality to declines in mortality: an international comparative study of 1.95 million events in 80.4 million people in four countries. *Lancet. Public Health*. 2022;7(3):e229–e239. DOI: 10.1016/S2468-2667(22)00006-8.
3. Perrino C., Ferdinandy P., Bøtker H.E., Brundel B.J.J.M., Collins P., Davidson S.M. et al. Improving translational research in sex-specific effects of comorbidities and risk factors in ischaemic heart disease and cardioprotection: position paper and recommendations of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc. Res*. 2021;117(2):367–385. DOI: 10.1093/cvr/cvaa155.
4. Postler T.S., Ghosh S. Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system. *Cell. Metab*. 2017;26(1):110–130. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.05.008.
5. Rahman M.M., Islam F., Or-Rashid M.H., Mamun A.A., Rahaman M.S., Islam M.M. et al. The gut microbiota (microbiome) in cardiovascular disease and its therapeutic regulation. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2022;12:903570. DOI: 10.3389/fcimb.2022.903570.
6. Danilo C.A., Constantopoulos E., McKee L.A., Chen H., Regan J.A., Lipovka Y. et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* 420 mitigates the pathological impact of myocardial infarction in the mouse. *Benef. Microbes*. 2017;8(2):257–269. DOI: 10.3920/BM2016.0119.
7. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V., Li E., Ahmari N., Carvajal J.M., Zadeh M. et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1331–1340. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
8. Sun S., Lulla A., Sioda M., Winglee K., Wu M.C., Jacobs D.R.Jr. et al. Gut microbiota composition and blood pressure. *Hypertension*. 2019;73(5):998–1006. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109.
9. Yang Z., Wang Q., Liu Y., Wang L., Ge Z., Li Z. et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clin. Exp. Hypertens*. 2023;45(1):2195135. DOI: 10.1080/10641963.2023.2195135.
10. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes*. 2014;5(2):202–207. DOI: 10.4161/gmic.27492.
11. Shen X., Li L., Sun Z., Zang G., Zhang L., Shao C. et al. Gut microbiota and atherosclerosis-focusing on the plaque stability. *Front. Cardiovasc. Med*. 2013;8:668532. DOI: 10.3389/fcvm.2021.668532.
12. Emoto T., Yamashita T., Sasaki N., Hirota Y., Hayashi T., So A. et al. Analysis of gut microbiota in coronary artery disease patients: a possible link between gut microbiota and coronary artery disease. *J. Atheroscler. Thromb*. 2016;23(8):908–921. DOI: 10.5551/jat.32672.
13. Tuomisto S., Huhtala H., Martiskainen M., Goebeler S., Lehtimäki T., Karhunen P.J. Age-dependent association of gut bacteria with coronary atherosclerosis: Tampere Sudden Death Study. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221345. DOI: 10.1371/journal.pone.0221345.
14. Oktaviono Y.H., Dyah Lamara A., Saputra P.B.T., Annindita J.N., Pasahari D., Saputra M.E. et al. The roles of trimethylamine-N-oxide in atherosclerosis and its potential therapeutic aspect: A literature review. *Biomol. Biomed*. 2023;online ahead of print. DOI: 10.17305/bb.2023.8893.
15. Jia B., Zou Y., Han X., Bae J.W., Jeon C.O. Gut microbiome-mediated mechanisms for reducing cholesterol levels: implications for ameliorating cardiovascular disease. *Trends Microbiol*. 2023;31(1):76–91. DOI: 10.1016/j.tim.2022.08.003.
16. Jia Q., Li H., Zhou H., Zhang X., Zhang A., Xie Y. et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in heart failure. *Cardiovasc. Ther*. 2019;2019:5164298. DOI: 10.1155/2019/5164298.
17. Mamic P., Chaikijurajai T., Tang W.H.W. Gut microbiome – a potential mediator of pathogenesis in heart failure and its comorbidities: State-of-the-art review. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2021;152:105–117. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.12.001.
18. Tang W.H.W., Bäckhed F., Landmesser U., Hazen S.L. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019;73(16):2089–2105. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.024.
19. Nesci A., Carnuccio C., Ruggieri V., D'Alessandro A., Di Giorgio A., Santoro L. et al. Gut microbiota and cardiovascular disease: evidence on the metabolic and inflammatory background of a complex relationship. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(10):9087. DOI: 10.3390/ijms24109087.
20. Cao H., Zhu Y., Hu G., Zhang Q., Zheng L. Gut microbiome and metabolites, the future direction of diagnosis and treatment of atherosclerosis? *Pharmacol. Res*. 2023;187:106586. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106586.
21. Шляхто Е.В., Петрищев Н.Н., Галагудза М.М., Власов Т.Д., Нифонтов Е.М. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. СПб.: НП-Принт; 2013:399. Shlyakhto E.V., Petrishchev N.N., Galagudza M.M., Vlasov T.D., Nifontov E.M. Cardioprotection: fundamental and clinical aspects. Saint Petersburg: NP-Print; 2013:399. (In Russ.).
22. Lam V., Su J., Koprowski S., Hsu A., Tweddell J.S., Rafiee P. et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J*. 2012;26(4):1727–1735. DOI: 10.1096/fj.11-197921.
23. Gan X.T., Ettinger G., Huang C.X., Burton J.P., Haist J.V. et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ. Heart Fail*. 2014;7(3):491–499. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978.
24. Lam V., Su J., Hsu A., Gross G.J., Salzman N.H., Baker J.E. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160840. DOI: 10.1371/journal.pone.0160840.
25. Liu Z., Liu H.Y., Zhou H., Zhan Q., Lai W., Zeng Q. et al. Moderate-intensity exercise affects gut microbiome composition and influences cardiac function in myocardial infarction mice. *Front. Microbiol*. 2017;8:1687. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01687.
26. Sadeghzadeh J., Vakili A., Sameni H.R., Shadnough M., Bandegi A.R., Zahedi Khorasani M. The effect of oral consumption of probiotics in prevention of heart injury in a rat myocardial infarction model: a histopathological, hemodynamic and biochemical evaluation. *Iran Biomed. J*. 2017;21(3):174–181. DOI: 10.18869/acadpub.ijb.21.3.174.
27. Borschchev Y.Y., Minasian S.M., Burovenko I.Y., Borschchev V.Y., Prot-sak E.S., Semenova N.Y. et al. Effects of tetracycline on myocardial infarct size in obese rats with chemically-induced colitis. *PLoS One*. 2019;14(11):e0225185. DOI: 10.1371/journal.pone.0225185.
28. Trinei M., Carpi A., Menabo' R., Storto M., Fornari M., Marinelli A. et al. Dietary intake of cyanidin-3-glucoside induces a long-lasting cardioprotection from ischemia/reperfusion injury by altering the microbiota. *J. Nutr. Biochem*. 2022;101:108921. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2021.108921.
29. Borschchev Y.Y., Burovenko I.Y., Karaseva A.B., Minasian S.M., Prot-sak E.S., Borschchev V.Y. et al. Probiotic therapy with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* results in infarct size limitation in rats with obesity and chemically induced colitis. *Microorganisms*. 2022;10(11):2293. DOI: 10.3390/microorganisms10112293.
30. Borschchev Yu.Yu., Sonin D.L., Burovenko I.Yu., Borschchev V.Yu., Cheburkin Yu.V., Borschcheva O.V. et al. The effect of probiotic strains on myocardial infarction size, biochemical and immunological parameters in rats with systemic inflammatory response syndrome and polymorbidity. *J. Evol. Biochem. Physiol*. 2022;58(6):2058–2069. DOI: 10.1134/S0022093022060321.
31. Gagné M.A., Barbeau C., Frégeau G., Gilbert K., Mathieu O., Auger J. et al. Dysbiotic microbiota contributes to the extent of acute myocardial infarction in rats. *Sci. Rep*. 2022;12(1):16517. DOI: 10.1038/s41598-022-20826-z.
32. Zhao J., Zhang Q., Cheng W., Dai Q., Wei Z., Guo M. et al. Heart-gut microbiota communication determines the severity of cardiac injury after myocardial ischaemia / reperfusion. *Cardiovasc. Res*. 2023;119(6):1390–1402. DOI: 10.1093/cvr/cvad023.
33. Zhong X., Zhao Y., Huang L., Liu J., Wang K., Gao X. et al. Remodeling of the gut microbiome by *Lactobacillus johnsonii* alleviates the development of acute myocardial infarction. *Front. Microbiol*. 2023;14:1140498. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1140498.
34. Wu Z.X., Li S.F., Chen H., Song J.X., Gao Y.F., Zhang F. et al. The changes of gut microbiota after acute myocardial infarction in rats. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180717. DOI: 10.1371/journal.pone.0180717.
35. Цибульников С.Ю., Маслов Л.Н., Цепочкина А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г., Цибульникова М.Р. и др. Проблема конечного эффектора ишемического preconditionирования сердца. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016;102(4):421–435. Tsubulnikov S.Yu., Maslov L.N., Tsepokina A.V., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G., Tsubulnikova M.R. et al. Problem of end effector of ischemic preconditioning of the heart. *Russian journal of physiology*. 2016;102(4):421–235. (In Russ.).
36. Altamirano F., Wang Z.V., Hill J.A. Cardioprotection in ischaemia-reperfusion injury: novel mechanisms and clinical translation. *J. Physiol*. 2015;593(17):3773–3788. DOI: 10.1113/JP270953.
37. Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии. *Креативная кардиология*. 2007;1(2):75–101. Shlyakhto E.V., Nifontov E.M., Galagudza M.M. Limitation of ischemic

- and reperfusion myocardial injury using pre- and postconditioning: molecular mechanisms and targets for pharmacotherapy. *Creative cardiology*. 2007;1(2):75–101. (In Russ.).
38. Lama Tamang R., Juritsch A.F., Ahmad R., Salomon J.D., Dhawan P., Ramer-Tait A.E. et al. The diet-microbiota axis: a key regulator of intestinal permeability in human health and disease. *Tissue Barriers*. 2023;11(2):2077069. DOI: 10.1080/21688370.2022.2077069.
39. Hanna A., Frangogiannis N.G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2020;34(6):849–863. DOI: 10.1007/s10557-020-07071-0.
40. Belosjorow S., Bolle I., Duschin A., Heusch G., Schulz R. TNF-alpha antibodies are as effective as ischemic preconditioning in reducing infarct size in rabbits. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003;284(3):H927–H930. DOI: 10.1152/ajpheart.00374.2002.
41. Lin J., Li Q., Jin T., Wang J., Gong Y., Lv Q. et al. Cardiomyocyte IL-1R2 protects heart from ischemia/reperfusion injury by attenuating IL-17RA-mediated cardiomyocyte apoptosis. *Cell Death Dis.* 2022;13(1):90. DOI: 10.1038/s41419-022-04533-1.
42. Karmazyn M., Gan X.T., Rajapurhitam V. The potential contribution of circulating and locally produced leptin to cardiac hypertrophy and failure. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2013;91:883–888. DOI: 10.1139/cjpp-2013-0057.
43. Polyakova E.A., Mikhaylov E.N., Galagudza M.M., Shlyakhto E.V. Hyperleptinemia results in systemic inflammation and the exacerbation of ischemia-reperfusion myocardial injury. *Heliyon*. 2021;7(11):e08491. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e08491.
44. Chiang J.Y. Bile acid metabolism and signaling. *Compr. Physiol.* 2013;3(3):1191–1212. DOI: 10.1002/cphy.c120023.
45. Fiorucci S., Distrutti E. Bile acid-activated receptors, intestinal microbiota, and the treatment of metabolic disorders. *Trends Mol. Med.* 2015;21(11):702–714. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.09.001.
46. Pu J., Yuan A., Shan P., Gao E., Wang X., Wang Y. et al. Cardiomyocyte-expressed farnesoid-X-receptor is a novel apoptosis mediator and contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury. *Eur. Heart J.* 2013;34(24):1834–1845. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs011.
47. Gao J., Liu X., Wang B., Xu H., Xia Q., Lu T. et al. Farnesoid X receptor deletion improves cardiac function, structure and remodeling following myocardial infarction in mice. *Mol. Med. Rep.* 2017;16(1):673–679. DOI: 10.3892/mmr.2017.6643.
48. Gao Y., Zhao Y., Yuan A., Xu L., Huang X., Su Y. et al. Effects of farnesoid-X-receptor SUMOylation mutation on myocardial ischemia / reperfusion injury in mice. *Exp. Cell. Res.* 2018;371(2):301–310. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.07.004.
49. Wang J., Zhang J., Lin X., Wang Y., Wu X., Yang F. et al. DCA-TGR5 signaling activation alleviates inflammatory response and improves cardiac function in myocardial infarction. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2021;151:3–14. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.10.014.
50. Thomas C., Gioiello A., Noriega L., Strehle A., Oury J., Rizzo G. et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell. Metab.* 2009;10(3):167–177. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.08.001.
51. Ravassa S., Zudaire A., Díez J. GLP-1 and cardioprotection: from bench to bedside. *Cardiovasc. Res.* 2012;94(2):316–323. DOI: 10.1093/cvr/cvs123.
52. Lu Y., Zhang Y., Zhao X., Shang C., Xiang M., Li L., Cui X. Microbiota-derived short-chain fatty acids: Implications for cardiovascular and metabolic disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:900381. DOI: 10.3389/fcvm.2022.900381.
53. Chang P.V., Hao L., Offermanns S., Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111(6):2247–2252. DOI: 10.1073/pnas.1322269111.
54. Lymperopoulos A., Suster M.S., Borges J.I. Short-chain fatty acid receptors and cardiovascular function. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(6):3303. DOI: 10.3390/ijms23063303.
55. Deng F., Zhang L.Q., Wu H., Chen Y., Yu W.Q., Han R.H. et al. Propionate alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury aggravated by Angiotensin II dependent on caveolin-1/ACE2 axis through GPR41. *Int. J. Biol. Sci.* 2022;18(2):858–872. DOI: 10.7150/ijbs.67724.
56. Tang T.W.H., Chen H.C., Chen C.Y., Yen C.Y.T., Lin C.J., Prajnamitra R.P. et al. Loss of gut microbiota alters immune system composition and cripples postinfarction cardiac repair. *Circulation.* 2019;139(5):647–659. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035235.
57. Lin C.J., Cheng Y.C., Chen H.C., Chao Y.K., Nicholson M.W., Yen E.C.L. et al. Commensal gut microbiota-derived acetate and propionate enhance heart adaptation in response to cardiac pressure overload in mice. *Theranostics.* 2022;12(17):7319–7334. DOI: 10.7150/tno.76002.
58. Sun Y., Zhou C., Chen Y., He X., Gao F., Xue D. Quantitative increase in short-chain fatty acids, especially butyrate protects kidney from ischemia/reperfusion injury. *J. Investig. Med.* 2022;70(1):29–35. DOI: 10.1136/jim-2020-001715.
59. Chen R., Xu Y., Wu P., Zhou H., Lasanajak Y., Fang Y. et al. Transplantation of fecal microbiota rich in short chain fatty acids and butyric acid treat cerebral ischemic stroke by regulating gut microbiota. *Pharmacol. Res.* 2019;148:104403. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104403.
60. Baba A.A., Srinivas M., Shariff A., Nazir T. Role of short chain fatty acids in mesenteric ischemia reperfusion injury in rats. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2010;20(2):98–101. DOI: 10.1055/s-0029-1241836.

Информация о вкладе авторов

Борщев Ю.Ю., Галагудза М.М. – концепция и дизайн.
Сонин Д.Л., Минасян С.М., Борщева О.В. Буровенко И.Ю. – сбор и анализ данных.
Борщев Ю.Ю., Галагудза М.М. – написание статьи.
Сонин Д.Л., Минасян С.М., Борщев Ю.Ю., Галагудза М.М. – анализ и интерпретация данных.
Галагудза М.М., Буровенко И.Ю. – исправление статьи.
Галагудза М.М., Борщев Ю.Ю., Сонин Д.Л., Минасян С.М., Борщева О.В. Буровенко И.Ю. – утверждение окончательного варианта статьи.

Сведения об авторах

Борщев Юрий Юрьевич, канд. биол. наук, заведующий научно-исследовательским отделом токсикологии, Институт экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3096-9747.
E-mail: niscon@mail.ru.

Сонин Дмитрий Леонидович, канд. мед. наук, руководитель и ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела микроциркуляции и метаболизма миокарда, Институт экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий научно-исследовательской лабораторией метаболизма миокарда, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский

Information on author contributions

Borshchev Yu.Yu., Galagudza M.M. – concept and design.
Sonin D.L., Minasyan S.M., Borshcheva O.V. Burovenko I.Yu. – data collection and analysis.
Borshchev Yu.Yu., Galagudza M.M. – writing a manuscript.
Sonin D.L., Minasyan S.M., Borshchev Yu.Yu., Galagudza M.M. – data analysis and interpretation.
Galagudza M.M., Burovenko I.Yu. – manuscript editing.
Galagudza M.M., Borshchev Yu.Yu., Sonin D.L., Minasyan S.M., Borshcheva O.V. Burovenko I.Yu. – approval of the final version of the article.

Information about the authors

Yuriy Yu. Borshchev, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Research Department of Toxicology, Institute of Experimental Medicine, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; Research Scientist, Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-3096-9747.
E-mail: niscon@mail.ru.

Dmitry L. Sonin, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Head of Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Institute of Experimental Medicine, V.A. Almazov National Medical Research Center of Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Myocardial Metabolism Laboratory of Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. ORCID 0000-0003-1705-7217.
E-mail: sonin_d@mail.ru.



университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1705-7217.

E-mail: sonin_d@mail.ru.

Минасян Саркис Минасович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, научно-исследовательский отдел микроциркуляции и метаболизма миокарда, Институт экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6382-5286.

E-mail: carkis@yandex.ru.

Борщева Ольга Викторовна, научный сотрудник, научно-исследовательский отдел токсикологии, Институт экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: violga27@mail.ru.

Буровенко Инесса Юрьевна, младший научный сотрудник, научно-исследовательский отдел токсикологии, Институт экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6637-3633.

E-mail: burovenko.inessa@gmail.com.

Галагудза Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5129-9944.

E-mail: galagoudza@mail.ru.

 **Буровенко Инесса Юрьевна**, e-mail: burovenko.inessa@gmail.com.

Sarkis M. Minasyan, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Research Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Institute of Experimental Medicine, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-6382-5286.

E-mail: carkis@yandex.ru.

Ol'ga V. Borshcheva, Research Scientist, Research Department of Toxicology, Institute of Experimental Medicine, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.

E-mail: violga27@mail.ru.

Inessa Yu. Burovenko, Junior Research Scientist, Research Department of Toxicology, Institute of Experimental Medicine, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-6637-3633.

E-mail: burovenko.inessa@gmail.com.

Michael M. Galagudza, Dr. Sci. (Med.), Professor, Associate Member of Russian Academy of Sciences, Head of Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical research Centre. ORCID 0000-0001-5129-9944.

E-mail: galagoudza@mail.ru.

 **Inessa Yu. Burovenko**, e-mail: burovenko.inessa@gmail.com.

Received August 9, 2023

Поступила 09.08.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-97-105>
УДК 616.12-008.313.2-089.819.1:616.127-002.2

Эффективность аблации фибрилляции предсердий при наличии хронического миокардита

Е.А. Арчаков, Р.Е. Баталов, С.Ю. Усенков, И.В. Степанов, С.А. Афанасьев, С.В. Попов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Цель: сравнение эффективности интервенционного лечения фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с хроническим миокардитом, выявленным по данным эндомикардиальной биопсии (ЭМБ), и у пациентов без миокардита.

Материал и методы. В исследуемую выборку включены 40 пациентов, из них 27 (67,5%) мужчин. Возраст в выборке составил 49 (44; 55) лет. В исследование вошли 25 (62,5%) больных с пароксизмальной формой ФП, 10 (25,0%) – с персистирующей и 5 (12,5%) – с длительно-персистирующей. Всем пациентам было проведено оперативное лечение ФП методом радиочастотной (РЧА) или криобаллонной аблации (КБА). Для верификации диагноза у 18 больных выполняли ЭМБ. Период наблюдения за пациентами составил 12 мес.

Результаты: Всем пациентам проведено оперативное лечение ФП, в 7 случаях (17,5%) выполнена КБА легочных вен (ЛВ), в 33 (82,5%) – РЧА. По результатам биопсии признаки миокардита выявлены у 9 больных (22,5%). Очаговый миокардит обнаружен у 7, диффузный – у 2 больных. Эффективность катетерного лечения в общем составила 72,5%, для КБА – 71,5%, для РЧА – 73,5%. Эффективность аблации ФП с наличием выявленного миокардита составила 88,9%, без миокардита – 67,5%.

Выводы. Эффективность катетерного лечения ФП у пациентов с признаками миокардита достигала 88,9% и оказалась выше, чем у пациентов без признаков миокардита.

Ключевые слова:	фибрилляция предсердий, хронический миокардит, катетерная аблация.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена в рамках темы ФНИ № 122020300183-4.
Соответствие принципам этики:	все процедуры, выполненные с участием пациентов, соответствуют этическим стандартам Комитета по биомедицинской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.
Для цитирования:	Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Усенков С.Ю., Степанов И.В., Афанасьев С.А., Попов С.В.. Эффективность аблации фибрилляции предсердий при наличии хронического миокардита. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):97–105. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-97-105 .

Effectiveness of atrial fibrillation ablation in the presence of chronic myocarditis

Evgenii A. Archakov, Roman E. Batalov, Stanislav U. Usenkov, Ivan V. Stepanov, Sergey A. Afanasyev, Sergey V. Popov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Aim: To compare the effectiveness of interventional treatment of atrial fibrillation (AF) in patients with chronic myocarditis identified by endomyocardial biopsy and in patients without myocarditis.

✉ Арчаков Евгений Александрович, e-mail: aea_cardio@mail.ru.

Material and Methods. The study sample included 40 patients. Of these, 27 (67.5%) are men. The age in the sample was 49 (44; 55) years. The study included 25 (62.5%) patients with paroxysmal AF, 10 (25.0%) with persistent and 5 (12.5%) with long-term persistent. All patients underwent surgical treatment of AF using radiofrequency ablation (RFA) or cryoablation (CA). Endomyocardial biopsy was performed in 18 patients to verify the diagnosis. The follow-up period for patients was 12 months.

Results. All patients underwent surgical treatment of AF, in 7 cases (17.5%) CA of the left ventricle (LV) was performed; in 33 (82.5%) cases RFA was performed. According to the biopsy results, signs of myocarditis were detected in 9 patients (22.5%). Focal myocarditis was found in 7 patients, diffuse – in 2. The effectiveness of catheter treatment in general was 72.5%, for CA – 71.5%, for RFA - 73.5%. The effectiveness of AF ablation with the presence of detected myocarditis was 88.9%, without myocarditis – 67.5%.

Conclusions. The effectiveness of catheter treatment of AF in patients with signs of myocarditis was 88.9% and was higher than in patients without signs of myocarditis.

Keywords:	atrial fibrillation, chronic myocarditis, catheter ablation.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was supported by governmental requests fundamental research № 122020300183-4.
Adherence to ethical standards:	all procedures performed on patients were in accordance with the ethical standards of the Biomedical Ethics Committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from each of the participants included in the study.
For citation:	Archakov E.A., Batalov R.E., Usenkov S.U., Stepanov I.V., Afanasyev S.A., Popov S.V. Effectiveness of atrial fibrillation ablation in the presence of chronic myocarditis. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):97–105. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-97-105 .

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является широко распространенным нарушением ритма сердца, которое неуклонно прогрессирует, переходя со временем из пароксизмальной в персистирующую и постоянную форму. Известно влияние ФП на развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, деменции и на возникновение инсульта [1]. Существующие методы лечения в основном сводятся к интервенционной электрической изоляции легочных вен (ЛВ) в левом предсердии (ЛП). Однако в настоящий момент эффективность абляции устьев ЛВ далеко не всегда бывает высокой, нередко развиваются рецидивы аритмии.

Одним из неблагоприятных факторов, который может влиять на успех интервенционного лечения ФП, является хронический миокардит. До сих пор остается нерешенным вопрос о прижизненной диагностике воспаления миокарда и оценке степени развития фиброза сердца. Хронический вирусный миокардит зачастую сопутствует другим заболеваниям сердца – ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ) и другим, может иметь «стертую» клиническую картину, тем самым «маскируется» от внимания врача, что способствует гиподиагностике.

Применение существующих неинвазивных методов диагностики зачастую в той или иной степени ограничено. Тем не менее, известны последствия, к которым прогрессирующий миокардит может привести, – это выраженный гетерогенный фиброз, являющийся аритмогенным субстратом. В настоящее время до конца не изучено влияние хронического вирусного воспаления миокарда на течение ФП и эффективность ее абляции.

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности интервенционного лечения ФП у пациентов с миокардитом и без него.

Материал и методы

Все процедуры, выполненные с участием пациентов, соответствуют этическим стандартам Комитета по биоэтической этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

В исследуемую выборку включены 40 пациентов, поступивших в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, из них 27 (67,5%) мужчин. Возраст в выборке составил 49 (44; 55) лет.

У всех пациентов была диагностирована симптомная ФП на основании результатов электрокардиографии (ЭКГ) и суточного мониторирования. В исследование вошли 25 (62,5%) больных с пароксизмальной формой ФП, 10 (25,0%) – с персистирующей и 5 (12,5%) – с длительно-персистирующей.

На момент поступления в стационар по основному диагнозу преобладали пациенты с ГБ, в меньшей степени встречались пациенты с ИБС (функциональный класс (ФК) менее 2) и идиопатической ФП. В ходе госпитализации после проведения эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) у 9 больных диагноз идиопатического нарушения ритма сердца был изменен на хронический миокардит. У 21 пациента (52,5%) не было признаков хронической сердечной недостаточности. Остальные показатели клинической характеристики пациентов на момент включения в исследование представлены в таблице 1.

Всем пациентам выполнено эхокардиографическое исследование сердца. Эхокардиографию проводили, используя аппарат Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с оценкой размеров отделов сердца и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Симпсона.

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов на момент поступления в стационар

Table 1. General clinical characteristics of patients at the time of admission to the hospital

Показатели Index	Характеристики Characteristics
Количество пациентов Number of patients	40
Мужчины Men	27 (67,5)
Возраст, лет, $Me (Q_1; Q_3)$ Age, years, $Me (Q_1; Q_3)$	49 (44,0; 55,0)
Основное заболевание Main disease	
ИБС Ischemic heart disease	7 (17,5)
ГБ Hypertonic disease	24 (60,0)
Идиопатическая ФП Idiopathic AF	9 (22,5)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности Functional class of chronic heart failure	
I	11 (27,5)
II	5 (12,5)
III	3 (7,5)
ОНМК в анамнезе A history of stroke	1 (2,5)
СД Diabetes	1 (2,5)
Некардиальная сопутствующая патология Non-cardiac comorbidities	
Патология органов пищеварения Pathology of the digestive system	16 (40,0)
Патология органов дыхания Pathology of the respiratory system	3 (7,5)
Патология щитовидной железы Pathology of the thyroid gland	7 (17,5)
Ожирение Obesity	14 (35,0)
CHA2DS2VASc	
0–1	23 (57,5)
2–3	13 (32,5)
Более 4 More than 4	4 (10)
HAS-BLED	
0	30 (75)
1	9 (22,5)
2	1 (2,5)
Класс EHRA EHRA class	
I	6 (15,0)
II	33 (82,5)
III	1 (2,5)
Размер ЛП LA size	41,6 ± 5,1
ФВ ЛЖ, %, $Me (Q_1; Q_3)$ LV EF, %, $Me (Q_1; Q_3)$	65 (57,5; 69,0)
ПЖ, мм, $Me (Q_1; Q_3)$ RV, mm, $Me (Q_1; Q_3)$	24 (22,0; 25,5)
ЛП, мм, $Me (Q_1; Q_3)$ LA, mm, $Me (Q_1; Q_3)$	42 (39,0; 44,5)
МЖП, мм, $Me (Q_1; Q_3)$ IVS, mm, $Me (Q_1; Q_3)$	10 (9,2; 10,9)
ЗСЛЖ, мм, $Me (Q_1; Q_3)$ posterior wall of the LV, mm, $Me (Q_1; Q_3)$	10 (9,0; 10,0)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Index	Характеристики Characteristics
КСО, мл, $Me (Q_1; Q_3)$ End systolic volume, ml, $Me (Q_1; Q_3)$	36 (29,0; 49,0)
КДО, мл, $Me (Q_1; Q_3)$ End diastolic volume, ml, $Me (Q_1; Q_3)$	105 (90,5; 120,5)
КДР, мм, $Me (Q_1; Q_3)$ End diastolic size, mm, $Me (Q_1; Q_3)$	49 (46,0; 54,0)
КСР, мм, $Me (Q_1; Q_3)$ End systolic size, mm, $Me (Q_1; Q_3)$	31 (29,0; 36,5)
ИС ЛЖ, мм, $Me (Q_1; Q_3)$ LV sphericity index, mm, $Me (Q_1; Q_3)$	0,56 (0,52; 0,58)
Пик Е, см/с, $Me (Q_1; Q_3)$ Peak_E, sm/s, $Me (Q_1; Q_3)$	78 (61,5; 95,5)
Пациенты с ГЛЖ, n (%) Patients with LVH, n (%)	2 (5,0)
Антиаритмическая терапия во время госпитализации Antiarrhythmic therapy at the admission	
Амиодарон Amiodarone	13 (32,5)
Соталол Sotalol	12 (30,0)
Пропафенон Propafenone	8 (20,0)
Бета-блокаторы Beta blockers	16 (40,0)
Антикоагулянты Anticoagulants	40 (100)

Примечание: здесь и далее в таблицах: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ПЖ – правый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, EHRA – European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма), ИС ЛЖ – индекс сферичности левого желудочка.

Note: AF – atrial fibrillation, EHRA – European Heart Rhythm Association, LA – left atrium, LV EF – left ventricular ejection fraction, RV – right ventricle, IVS – interventricular septum, LV – left ventricle, LVH – left ventricular hypertrophy.

Часть пациентов помимо ФП имели другие нарушения сердечного ритма: 3 пациента (7,5%) – желудочковую экстрасистолию, 1 пациент (2,5%) – наджелудочковую экстрасистолию, 2 пациента (5,0%) – атриовентрикулярную блокаду 1-й степени.

Всем пациентам было проведено оперативное лечение ФП методом радиочастотной (РЧА) или криобаллонной аблации (КБА) по общепринятой методике. Объем вмешательства включал в себя антральную изоляцию устьев ЛВ под контролем циркулярного электрода до полного блока электрического проведения из вены в предсердие и обратно. При РЧА использовали электрод SmartTouch (Biosense Webster, США) и показатель «индекс аблации».

Для верификации диагноза у 18 больных по общепринятой методике выполняли ЭМБ. Биопсию выполняли по одному из пунктов «показаний к ЭМБ», приведенных в Клинических рекомендациях «Неустановленные причины фибрилляции предсердий» (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств –

5) [2]. ЭМБ проведена всем больным с идиопатическим нарушением ритма сердца и у некоторых больных с ГБ I ст. и ИБС без значимого поражения коронарных сосудов (у которых, по мнению авторов, основное заболевание не оказывало значимого влияния на развитие ФП). Образцы эндомикарда из верхушки, межжелудочковой перегородки (МЖП) и выводного отдела правого желудочка (ПЖ) фиксировали в 10%-м забуференном нейтральном формалине не более 24 ч. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином, толуидиновым синим, у пациентов старше 45 лет исключали кардиальный амилоидоз с помощью окраски Конго красным. Исследовали гистологические препараты на светооптическом уровне с использованием микроскопа Axiolmager M2 Zeiss. Морфологическую верификацию миокардита проводили в соответствии с модифицированными Всемирной Федерацией сердца Далласкими критериями [3, 4]. Степень активности воспаления (Grading) и выраженности фиброза (Staging) оценивали с использованием полуколичественных гистологических критериев, предложенных С. Basso с соавт. для оценки морфологических изменений при воспалительной кардиомиопатии с учетом консенсуса Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению миокардитов [5, 6]. Площадь интерстициального фиброза по отношению к площади среза миокарда определяли с помощью программы обработки и анализа изображения Zeiss Efficient Navigation – ZEN (Carl Zeiss, Германия).

Несмотря на то, что забор биопсийного материала проводится из структур ПЖ, исследование Л.Б. Митрофановой с соавт. позволяет экстраполировать данные, полученные при заборе тканей из ПЖ, на предсердные структуры сердца [6].

Период наблюдения за пациентами составил 12 мес. За это время дважды проведены визиты (через 3 и 12 мес. после операции), в ходе которых проведен сбор анамнеза, запись ЭКГ, проведено суточное мониторирование ЭКГ. Ранними считались рецидивы аритмии, возникшие в срок до 3 мес. после операции, а поздние – рецидивы ФП, документированные от 3 до 12 мес. после вмешательства.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы STATISTICA 10. Количественные данные были предварительно проверены на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Так как большая часть исследуемых параметров не соответствовала нормальному закону распределения, то дальнейший анализ проводили с помощью критерия Манна – Уитни, для сравнения нормально распределенных количественных показателей в независимых группах использовали критерий Стьюдента. Различия между категориальными показателями в независимых группах пациентов оценивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона или двустороннего точного критерия Фишера. Построено две модели однофакторной логистической регрессии, проведен их ROC-анализ. Пороговый уровень значимости при проверке гипотез был принят равным 0,05.

Результаты

Всем пациентам проведено оперативное лечение ФП, в 7 случаях (17,5%) выполнена КБА ЛВ, в 33 (82,5%) – РЧА. У всех больных все ЛВ были изолированы. Медиана времени операции РЧА составила 87,5 (70,0; 95,0) мин, КБА – 77,5 (70,0; 85,0) мин. Медиана времени рентгеноскопии при РЧА была 7,0 (5,5; 9,0) мин, при КБА –

8,5 (8,0; 9,0) мин. В 15 случаях (37,5%) в конце операции потребовалось проведение электрической кардиоверсии для восстановления синусового ритма. Для уточнения диагноза у 18 пациентов (45%) взята ЭМБ. В качестве осложнений после операции выявлена артериовенозная фистула – у одного (2,5%) пациента, гемоперикард – у одного (2,5%) пациента.

По результатам биопсии признаки миокардита выявлены у 9 больных (22,5%). Очаговый миокардит обнаружен у 7, диффузный – у 2 больных. Остальные полученные показатели представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты эндомикардиальной биопсии миокарда
Table 2. Results of endomyocardial myocardial biopsy

Показатели Index	Значение Value
Очаговый, n (%) Focal, n (%)	7 (38,9)
Диффузный, n (%) Diffuse, n (%)	2 (11,1)
Общее число активированных Т-лимфоцитов (верхушка ПЖ), Me (Q ₁ ; Q ₃) Total number of activated T-lymphocytes (apex of the right ventricle), Me (Q ₁ ; Q ₃)	10 (9; 16)
Общее число активированных Т-лимфоцитов (МЖП), Me (Q ₁ ; Q ₃) Total number of activated T-lymphocytes (interventricular septum), Me (Q ₁ ; Q ₃)	25 (17; 28)
Общее число активированных Т-лимфоцитов (выводной отдел ПЖ), Me (Q ₁ ; Q ₃) Total number of activated T-lymphocytes (right ventricular outflow tract), Me (Q ₁ ; Q ₃)	19 (16; 23)
Активность воспаления (G), верхушка ПЖ, баллы, Me (Q ₁ ; Q ₃) Inflammatory activity (G), right ventricular apex, points, Me (Q ₁ ; Q ₃)	1 (1; 2)
Активность воспаления (G), МЖП, баллы, Me (Q ₁ ; Q ₃) Inflammatory activity (G), interventricular septum, points, Me (Q ₁ ; Q ₃)	2 (2; 2)
Активность воспаления (G), выводной отдел ПЖ, Me (Q ₁ ; Q ₃) Inflammatory activity (G), right ventricular outflow tract, points, Me (Q ₁ ; Q ₃)	2 (2; 2)
Выраженность фиброза (S), верхушка ПЖ, баллы, Me (Q ₁ ; Q ₃) Fibrosis severity (S), right ventricular apex, points, Me (Q ₁ ; Q ₃)	1 (1; 1)
Выраженность фиброза (S), МЖП, баллы, Me (Q ₁ ; Q ₃) Fibrosis severity (S), interventricular septum, points, Me (Q ₁ ; Q ₃)	0 (0; 1)
Выраженность фиброза (S), выводной отдел ПЖ, баллы, Me (Q ₁ ; Q ₃) Fibrosis severity (S), right ventricular outflow department, points, Me (Q ₁ ; Q ₃)	1 (1; 1)

Эффективность катетерного лечения: абляция была эффективна у 29 (72,5%) больных (отсутствие аритмии в течение 12 мес.), для КБА – у 5 (71,5%) обследуемых, для РЧА – у 11 (73,5%) пациентов (рис. 1). При этом ранние рецидивы наблюдались чаще после КБА в 2 (28,5%) случаях и у 5 (16,3%) больных – после РЧА.

Среди пациентов с наличием выявленного миокардита операция была эффективной у 8 (88,9%) больных без аритмии в течение 12 мес., без миокардита – у 6 (67,5%) обследуемых в течение 12 мес. наблюдения.

В дальнейшем вся выборка пациентов, у которых взята ЭМБ, была разделена на две группы. В первую вошли больные с рецидивом аритмии, во вторую – без рецидива. Выполнено сравнение двух этих групп между собой по некоторым признакам (табл. 3).

Таблица 3. Сравнение групп пациентов с рецидивом аритмии после аблации и без рецидива (пациенты, у которых взята эндомиокардиальная биопсия)

Table 3. Comparison of groups of patients with arrhythmia recurrence after ablation and without relapse (patients who are taken endomyocardial biopsy)

Показатели Index	Есть рецидив, $n = 7$ Relapse, $n = 7$	Нет рецидива, $n = 11$ No relapse, $n = 11$	p
Возраст, лет Age, years	44,28 ± 9,65	48,63 ± 12,61	0,44
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	30,88 ± 5,74	26,81 ± 2,27	0,04
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	5,24 ± 1,16	4,56 ± 1,58	0,37
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	0,68 ± 1,06	0,39 ± 0,72	0,51
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,63 ± 0,40	5,53 ± 0,68	0,76
Креатинин, мкм/л Creatinine, μmol/L	75,05 ± 34,39	91,09 ± 11,00	0,16
ФВ (В), % EF, %	48,28 ± 11,60	61,63 ± 12,61	0,03
ПЖ, мм RV, mm	24,71 ± 2,56	22,45 ± 3,38	0,15
ЛП, мм LA, mm	45,85 ± 4,74	41,18 ± 2,40	0,01
МЖП, мм IVS, mm	9,92 ± 0,83	9,89 ± 1,02	0,93
ЗСЛЖ, мм PWLV, mm	9,92 ± 0,60	9,54 ± 0,82	0,30
КСО, мл ESV, ml	73,71 ± 32,10	44,36 ± 24,73	0,04
КДО, мл EDV, ml	136,71 ± 34,56	108,81 ± 23,02	0,05
КДР, мм EDV, mm	54,50 ± 5,33	50,27 ± 4,92	0,10
КСР, мм ESD, mm	41,42 ± 7,87	34,09 ± 7,30	0,06
Время операции, мин Operation time, min	80,66 ± 16,08	85,83 ± 16,25	0,59
Время рентгеноскопии, мин Fluoroscopy time, min	7,16 ± 2,13	7,50 ± 1,76	0,77

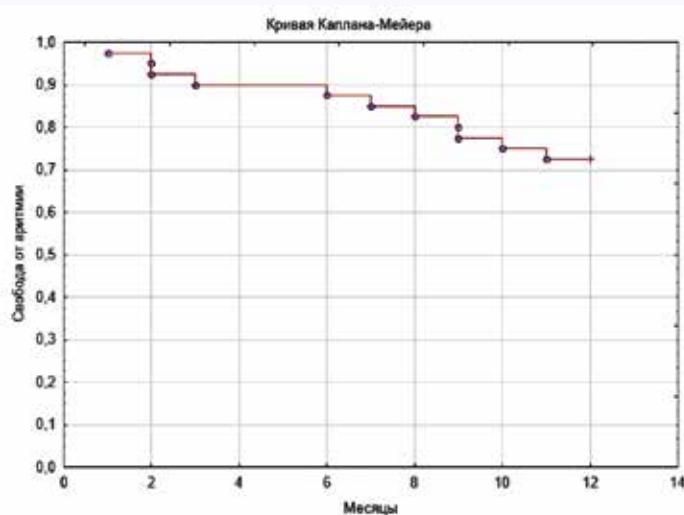


Рис. 1. Динамика излечения от аритмии у пациентов с фибрилляцией предсердий после катетерного лечения
Fig. 1. Dynamics of arrhythmia recovery in AF patients after catheter treatment

При анализе полученных данных выявлено, что в представленной выборке на успех интервенционной процедуры повлияли следующие факторы: индекс массы тела, размер ЛП и КСО. У пациентов с рецидивом аритмии эти показатели статистически значимо выше, чем у больных без рецидива. ФВ показала обратную корреляцию. Анализ ROC-кривых показал ФВ и КСО как зна-

чимые предикторы успешной аблации с площадью под кривой 0,831 и 0,838, чувствительностью 100% в обоих случаях, специфичностью 72,7 и 63,6% соответственно ($p = 0,01$). Связанные пороговые значения предикторов: для ФВ менее 64%, для КСО более 35 мл (рис. 2).

Проанализированы эти факторы у больных с миокардитом и без. Данные представлены в таблице 4.

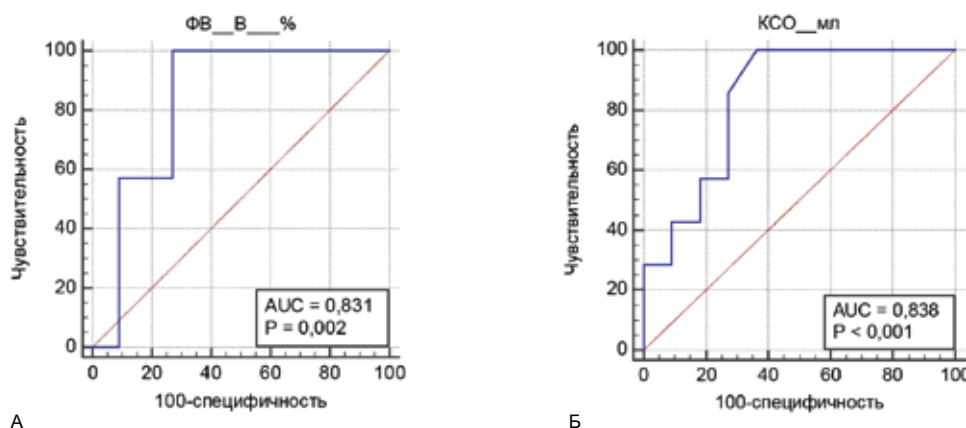


Рис. 2. А. ROC-анализ показателей фракции выброса (А) и конечного систолического объема (Б). AUC – площадь под кривой, p – уровень статистической значимости

Fig. 2. A. ROC analysis of ejection fraction (A) and end-systolic volume (B). AUC – area under the curve, p – level of statistical significance

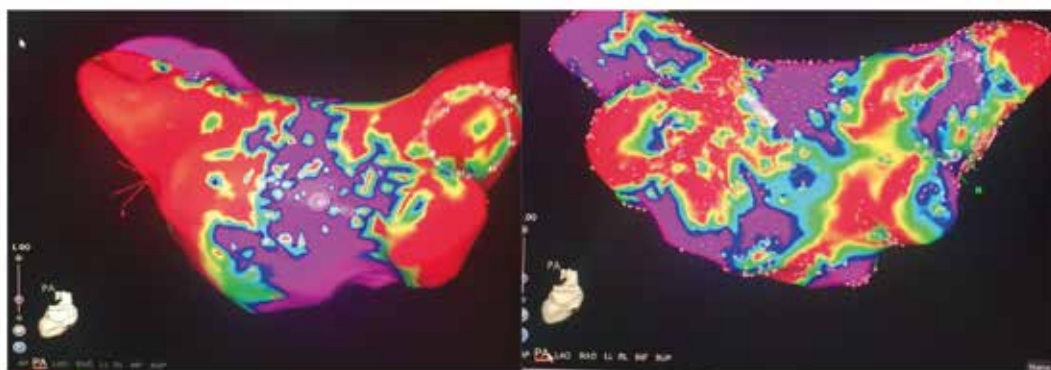
Таблица 4. Сравнение групп пациентов с наличием выявленного миокардита и без него

Table 4. Comparison of patient groups with and without detected myocarditis

Показатели Index	Есть миокардит, $n = 9$ Myocarditis, $n = 9$	Нет миокардита, $n = 9$ No myocarditis, $n = 9$	p
Возраст, лет Age, years	48,00 ± 13,48	45,88 ± 9,72	0,70
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	26,34 ± 2,00	30,45 ± 5,15	0,04
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	4,85 ± 0,61	4,75 ± 2,09	0,88
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	0,48 ± 0,78	0,51 ± 0,95	0,94
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,41 ± 0,39	5,74 ± 0,74	0,27
Креатинин, мкм/л Creatinine, μmol/L	89,88 ± 11,55	80,41 ± 30,88	0,40
ФВ (В), % EF, %	60,88 ± 13,71	52,00 ± 12,75	0,17
ПЖ, мм RV, mm	23,55 ± 3,57	23,11 ± 3,018	0,77
ЛП, мм LA, mm	41,00 ± 2,54	45,00 ± 4,50	0,03
МЖП, мм IVS, mm	10,20 ± 0,92	9,61 ± 0,89	0,18
ЗСЛЖ, мм PWLV, mm	9,77 ± 0,79	9,61 ± 0,74	0,65
КСО, мл ESV, ml	44,22 ± 21,55	67,33 ± 35,12	0,11
КДО, мл EDV, ml	107,88 ± 18,07	131,44 ± 36,54	0,10
КДР, мм EDV, mm	50,66 ± 4,55	53,16 ± 6,07	0,33
КСР, мм ESD, mm	34,55 ± 7,01	39,33 ± 8,93	0,22
Время операции, мин Operation time, min	94,00 ± 11,40	75,57 ± 14,04	0,03
Время рентгеноскопии, мин Fluoroscopy time, min	7,20 ± 2,28	7,42 ± 1,71	0,84

По результатам анализа этих данных выявлено, что у больных с диагностированным миокардитом оказались статистически значимо ниже показатели индекса массы тела и размера ЛП. Увеличение времени операции обусловлено проведением ЭМБ. Несмотря на достоверные различия в этих показателях, их связь с наличием и предрасположенностью к возникновению воспалительных изменений в миокарде довольно сомнительная.

В биоптатах, полученных при ЭМБ, у больных в исследуемой выборке выраженность фиброза составила в среднем 1 балл (при максимальном количестве в классификаторе 4 балла), с документированным наличием субэндокардиального фиброза и фиброэластиоза эндокарда. При картировании всего у двух больных выявлены области со сниженным потенциалом по ЗСЛЖ (рис. 3).



А

Б

Рис. 3. Фрагмент трехмерной реконструкции левого предсердия у пациентов с менее выраженным фиброзом миокарда левого предсердия (А) и более выраженным фиброзом миокарда левого предсердия (Б) на фоне миокардита. Красным цветом отмечаются области со сниженным потенциалом менее 0,5 мВ (область фиброза). Левое предсердие, вид сзади (FAM, Carto 3, Biosense Webster, J&J, США)
Fig. 3. Fragment of three-dimensional reconstruction of the left atrium in patients with less severe fibrosis of the left atrium myocardium (A) and more severe fibrosis of the left atrium (B) against the background of myocarditis. Areas with a reduced potential of less than 0.5 mV (area of fibrosis) are marked in red. Left atrium, posterior view (FAM, Carto 3, Biosense Webster, J&J, USA)

Проведены иммуногистохимические исследования полученных биоптатов. В результате этой работы выявлена экспрессия антигенов следующих вирусов: вирус герпеса 2-го типа – в 5,5%, вирус герпеса 6-го типа – в 11,1%, энтеровирус – в 16,6% случаев, чаще всего встречалась совместная экспрессия вируса герпеса 6-го типа и энтеровируса – 61,1% случаев. Исследовались и другие антигены – аденовируса, парвовируса, вируса герпеса 1-го типа, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барра, однако выявить их не удалось.

Обсуждение

Воспаление, возможно, является наиболее важным фактором, определяющим развитие фиброза с последующим развитием различных сердечных аритмий, в том числе и ФП. Ранее была установлена ассоциация фиброза предсердий (особенно ЛП) с развитием их фибрилляции и значимым увеличением концентрации предсердных натрийуретических пептидов в крови [7].

Патогенез фиброза миокарда – процесс довольно сложный, включающий в себя несколько этапов. На фоне вирусной инвазии за счет прямого и опосредованного цитопатического действия происходит активация каскада провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10), а также инфламмасом, которые представляют собой внутриклеточные белковые комплексы, активирующие передачу сигналов воспаления. Инфламматомы формируются в ответ на обнаружение клетками широкого спектра сигналов, включая микробные агенты, сигналы опасности и раздражители окружающей среды, и служат первой линией защиты от патогенов [8, 9].

Активация инфламмасом (NOD-подобный пирин-домен-содержащий белок-3 (NLRP3)) может усиливать активность других воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- α . Последний в свою очередь наряду с ИЛ-1R приводит к усиленной работе ядерного фактора (NF- κ B), который является основным фактором транскрипции, контролирующей экспрессию многих воспалительных цитокинов. Доказано, что многие из перечисленных маркеров воспаления ассоциированы с развитием и прогрессированием ФП [10, 11].

В ответ на воспаление и повреждение кардиомиоцитов происходит стимуляция экспрессии таких факторов, как эндотелин-1, трансформирующий 1β -фактор роста (TGF- 1β) и ангиотензин II. При этом семейство факторов роста фибробластов (FGF) играет в этом процессе ключевую роль, способствуя гипертрофии и фиброзу миокарда через стимуляцию митогенактивируемых протеинкиназ [11]. Повышение экспрессии различных провоспалительных цитокинов и профибротических факторов приводит к активации сердечных фибробластов, что сопровождается приобретением ими экспрессии α -гладкомышечного актина и других контрактильных маркеров для частичного замещения сократительной функции кардиомиоцитов, а также повышением количества синтезируемых и выделяемых ими структурных (коллагены I, III и V типа, фибронектин, ламинины), ремоделирующих белков экстрацеллюлярного матрикса (матриксные металлопротеиназы). В дебюте гипоксии и хронической сердечной недостаточности подобные изменения имеют адаптивный характер, способствуя замещению сократительной способности и репарации структурной целостности сердца, но в конечном итоге они приводят к развитию патологического структурного и функционального ремоделирования камер сердца и аритмиям.

В ряде исследований, проведенных ранее, продемонстрировано, что эффективность катетерного лечения ФП снижается у больных с наличием активного миокардита и тем более снижается у больных с наличием выраженного фиброза миокарда [12, 13]. В нашей работе получены другие данные, однако накопленные на сегодняшний день знания о роли воспаления миокарда в аритмогенезе не позволяют установить причины данных результатов.

Одним из возможных вариантов объяснения является то, что пациенты с миокардитом более склонны к образованию рубцов. На фоне описанных выше изменений при воспалении «готовность» миокарда к фиброгенезу повышена, в миокарде есть все предпосылки для образования рубца. Учитывая, что суть методики аблации ЛВ заключается в создании рубцов в области устьев этих вен, возможно, эта повышенная «готовность» миокарда приводит к формированию более гомогенного и

трансмурального рубца. Это в свою очередь приводит к более стойкой изоляции ЛВ и уменьшению риска электрической реконнекции предсердия и ЛВ. В исследовании мы не выявили значимого влияния фиброза на эффективность катетерного лечения. Это может быть связано с умеренной степенью фиброза в биоптатах, полученных при ЭМБ.

Литература / References

1. Киргизова М.А., Эшматов О.Р., Богданов Ю.И., Баталов Р.Е., Попов С.В. Антитромботическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий после прямой реваскуляризации миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(4):49–56. Kirgizova M.A., Eshmatov O.R., Bogdanov Yu.I., Batalov R.E., Popov S.V. Antithrombotic therapy in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation after direct myocardial revascularization. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(4):49–56. (In Russ.) DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-4-49-56.
2. Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М., Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов А.Г. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4790. Arutyunov G.P., Paleev F.N., Moiseeva O.M., Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutyunov A.G. et al. Myocarditis in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4790. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4790.
3. Muslimova E., Rebrova T., Kondratieva D., Korepanov V., Sonduev E., Kozlov B. et al. Expression of the β 1-adrenergic receptor (ADRB1) gene in the myocardium and β -adrenergic reactivity of the body in patients with a history of myocardium infarction. *Gene*. 2022;844:146820. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146820.
4. Basso C., Calabrese F., Angelini A., Carturan E., Thiene G. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Fail. Rev*. 2013;18(6):673–681. DOI: 10.1007/s10741-012-9355-6.
5. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B. et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J*. 2013;34(33):2636–2648. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210.
6. Mitrofanova L.B., Orshanskaya V., Ho S.Y., Platonov P.G. Histological evidence of inflammatory reaction associated with fibrosis in the atrial and ventricular walls in a case-control study of patients with histo-

Выводы

Эффективность катетерного лечения ФП у пациентов с признаками миокардита составила 88,9%, что оказалось выше, чем у пациентов без признаков миокардита (67,5%). Показатели ФВ и КСО выступили как значимые предикторы успешной абляции в исследуемой выборке.

- ry of atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(Suppl. 4):iv156–iv162. DOI: 10.1093/europace/euw361.
7. Ichiki T., Huntley B.K., Sangaralingham S.J., Harty G.J., Burnett J.C. Atrium fibrosis and inflammation: impaired atrial natriuretic peptide system in experimental heart failure. *Circulation*. 2014;130(Suppl. 2):A12651. DOI: 10.1161/circ.130.suppl_2.12651.
8. Matsumori A. Management of atrial fibrillation using immunoglobulin free light chains, novel biomarkers of inflammation. *Eur. Cardiol*. 2022;17:e22. DOI: 10.15420/ecr.2022.30.
9. Kugler S., Onodi Z., Ruppert M., Sayour A.A., Oláh A., Benke K. et al. Inflammation activation in end-stage heart failure-associated atrial fibrillation. *ESC Heart Fail*. 2022;9:2747–2752. DOI: 10.1002/ehf2.13972.
10. Li N., Brundel B.J.J.M. Inflammation and proteostasis novel molecular mechanisms associated with atrial fibrillation. *Circ. Res*. 2020;127:73–90. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316364.
11. Weymann A., Popov A.F., Sabashnikov A., Ali-Hasan-Al-Saegh S., Ryazanov M., Tse G., Mirhosseini S.J. et al. Baseline and postoperative levels of C-reactive protein and interleukins as inflammatory predictors of atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Kardiol. Pol*. 2018;76:440–451. DOI: 10.5603/KP.a2017.0242.
12. Шелемехов А.Е., Баталов Р.Е., Роговская Ю.В., Усенков С., Арчаков Е., Гусакова А. и др. Клиническая эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий в зависимости от динамики гистологических изменений в миокарде по результатам эндомиокардиальной биопсии правого желудочка. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(3):90–106. Shelemekhov A.E., Batalov R.E., Rogovskaya Yu.V., Usenkov S., Archakov E., Guskova A. et al. Clinical effectiveness of catheter treatment of atrial fibrillation depending on the dynamics of histological changes in the myocardium according to the results of endomyocardial biopsy of the right ventricle. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2020;24(3):90–106. (In Russ.) DOI: 10.21688/1681-3472-2020-3-90-106.
13. Batalov R.E., Khlynin M.S., Rogovskaya Y.V., Sazonova S.I., Tatarskiy R.B., Anfinogenova N. et al. Isolated atrial fibrillation, inflammation and efficacy of radiofrequency ablation: Preliminary insights based on a single-center endomyocardial biopsy study. *J. Clin. Med*. 2023;12(4):1254. DOI: 10.3390/jcm12041254.

Информация о вкладе авторов

Арчаков Е.А. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Баталов Р.Е. – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Усенков С.Ю. – анализ данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Степанов И.В. – сбор, анализ и интерпретация данных.

Афанасьев С.А. – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Попов С.В. – окончательное утверждение рукописи для публикации.

Information on author contributions

Archakov E.A. – study concept and design, data collection, analysis and interpretation, verification of critical intellectual content.

Batalov R.E. – study concept and design, verification of critical intellectual content.

Usenkov S.U. – data analysis, verification of critical intellectual content.

Stepanov I.V. – data collection, analysis and interpretation.

Afanasyev S.A. – study concept and design of the study, verification of critical intellectual content.

Popov S.V. – final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Арчаков Евгений Александрович, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2530-361X.

E-mail: aea_cardio@mail.ru

Information about the authors

Evgenii A. Archakov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of High Technologies for Diagnosis and Treatment of Cardiac Arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-2530-361X.

E-mail: aea_cardio@mail.ru

Баталов Роман Ефимович, д-р мед. наук, заведующий лабораторией высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1415-3932.

E-mail: romancer@cardio-tomsk.ru.

Усенков Станислав Юрьевич, канд. мед. наук, врач по эндоваскулярным диагностике и лечению, лаборатория высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9885-5204.

E-mail: sturus@rambler.ru.

Степанов Иван Вадимович, канд. мед. наук, врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8543-6027.

E-mail: i_v_stepanov@mail.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6066-3998.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9050-4493.

E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.

 **Арчаков Евгений Александрович**, e-mail: aea_cardio@mail.ru.

Roman E. Batalov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of High Technologies for Diagnosis and Treatment of Cardiac Arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1415-3932.

E-mail: romancer@cardio-tomsk.ru.

Stanislav U. Usenkov, Cand. Sci. (Med.), Doctor for Endovascular Diagnostics and Treatment, Laboratory of High Technologies for Diagnosis and Treatment of Cardiac Arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-9553-9647.

E-mail: sturus@rambler.com.

Ivan V. Stepanov, Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Head of the Pathoanatomical Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-8543-6027.


E-mail: i_v_stepanov@mail.ru.

Sergey A. Afanasiev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnosics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-6066-3998.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-9050-4493.

E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.

 **Evgenii A. Archakov**, e-mail: aea_cardio@mail.ru.

Received October 3, 2023

Поступила 03.10.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-106-115>
УДК 616.12-008.313-089-039.71:616-036.886

Анализ электротерапии у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором для первичной профилактики внезапной сердечной смерти по данным удаленного мониторинга

В.К. Лебедева, О.Э. Левинова

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Аннотация

Цель: определить факторы, ассоциированные с развитием обоснованных и необоснованных срабатываний имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), у пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) на основании данных системы удаленного мониторинга.

Материал и методы. Выполнен анализ данных удаленного мониторинга с 2014 по 2022 гг. у 132 пациентов с ИКД для первичной профилактики ВСС. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – пациенты с зарегистрированными устойчивыми пароксизмами тахикардий; группа 2 – пациенты без детекции стойких пароксизмов желудочковой тахикардии / фибрилляции желудочков (ЖТ / ФЖ). В случае необоснованных срабатываний ИКД проводился анализ причин и возможных предикторов их возникновения.

Результаты. Из 132 пациентов у 62 (46,9%) пациентов были получены данные о детекции стойких ЖТ / ФЖ. Выявлено, что вероятность детекции устойчивых пароксизмов ЖТ / ФЖ снижается при наличии реваскуляризации в анамнезе ($p = 0,030$) и повышается при отсутствии терапии амиодароном ($p = 0,012$), с увеличением возраста ($p = 0,035$), при снижении фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 35% ($p = 0,016$). 71 (17,9%) аритмический эпизод у 27 (20,4%) пациентов был расценен как ложная детекция тахикардий. При анализе причин необоснованной электротерапии чаще отмечены различные виды наджелудочковых тахикардий в зоне детекции ЖТ (85,9%), в т. ч. фибрилляция предсердий (25,4%), в меньшем проценте случаев выявлена детекция Т-волны 4,2%, шум на электроде – 2,8%, 7,1% – двойной счетчик за счет работы устройства модуляции сердечной сократимости. При анализе факторов, ассоциированных с ложной детекцией эпизодов, были получены статистически значимые результаты в отношении наличия в анамнезе фибрилляции предсердий ($p = 0,036$), имплантированного однокамерного ИКД ($p = 0,028$).

Заключение. У 47% пациентов с ИКД для первичной профилактики ВСС отмечалось развитие стойких желудочковых тахикардий, у 20,4% имела место ложная детекция эпизодов и неуместная электротерапия. Выявлены предикторы их возникновения, что может быть использовано для разработки стратегии минимизации шоковых воздействий.

Ключевые слова:	внезапная сердечная смерть, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, электротерапия, необоснованный шок.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

✉ Левинова Оксана Эдуардовна, e-mail: levinova_oe@mail.ru.

Для цитирования:

Лебедева В.К., Левинова О.Э. Анализ электротерапии у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором для первичной профилактики внезапной сердечной смерти по данным удаленного мониторинга. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(4):106–115. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-106-115>.

Analysis of electrotherapy in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden cardiac death according to remote monitoring data

Viktoriia K. Lebedeva, Oxana E. Levinova

V.A. Almazov National Medical Research Center of Ministry of Health of the Russian Federation
2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russian Federation

Abstract

Aim: To determine the factors associated with development of justified and inappropriate implantable cardioverter-defibrillator (ICD) activations in patients at high risk of sudden cardiac death based on the remote monitoring system

Material and Methods. We analyzed remote monitoring data from 2014 to 2022 in 132 patients with ICD for primary prevention of sudden cardiac death (SCD). Patients were divided into 2 groups 1 – patients with persistent paroxysmal tachyarrhythmias; 2 – patients without persistent paroxysms of ventricular tachycardia (VT) / ventricular fibrillation (VF). In case of inappropriate shocks, the causes and possible predictors of their development were analyzed.

Results. Of 132 patients, 62 (46.9%) patients appeared to have persistent VT/VF. It was found that the probability of detecting persistent paroxysms of VT/VF decreased with a history of revascularization ($p = 0.030$) and increased in the absence of amiodarone therapy ($p = 0.012$), with increasing age ($p = 0.035$), with decreasing left ventricular ejection fraction (LVEF) less than 35% ($p = 0.016$). 71 arrhythmic episodes (17.9%) in 27 (20.4%) patients were considered as false detection of tachyarrhythmias. Analyzing the causes of inappropriate electrotherapy, different types of supraventricular tachyarrhythmias in the zone of VT detection (85.9%), including atrial fibrillation (25.4%), in smaller percentage of cases there was discovered T-wave detection - 4.2%, noise on the electrode – 2.8%, 7.1% – double counter due to the operation of the cardiac contractility modulation device.

When analyzing factors associated with the development of false detection, reliable results were obtained with regard to the presence of a history of atrial fibrillation ($p = 0.036$), implanted single-chamber ICD ($p = 0.028$).

Conclusion. The development of persistent ventricular tachyarrhythmias was noted in 47% of patients with ICD as a part of primary prevention of sudden cardiac death, and 20.4% had the development of inappropriate detection and electrotherapy. Predictors of their occurrence have been identified, which can be used as development of strategies for shock minimization.

Keywords:	sudden cardiac death, implantable cardioverter-defibrillator, electrotherapy, inappropriate shock.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	the study was conducted in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethical Committee of the Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. All patients signed a notification of participation in the study.
For citation:	Lebedeva V.K., Levinova O.E. Analysis of electrotherapy in patients with implantable cardioverter-defibrillator and a high risk of sudden cardiac death by remote monitoring data. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):106–115. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-106-115 .

Несмотря на значительный прогресс в области изучения и терапии сердечно-сосудистых заболеваний за последние десятилетия, на сегодняшний день внезапная сердечная смерть (ВСС) представляет собой серьезную проблему, требующую отдельного изучения. Купирование жизнеугрожающих нарушений ритма заложено в основу работы имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), что обуславливает актуальность его применения в рамках первичной и вторичной профилактики ВСС.

Проблема необоснованных срабатываний ИКД занимает значимое место в современной аритмологии. Частые необоснованные шоки могут привести к снижению качества жизни пациентов, повышению летальности больных, они сопряжены с увеличением числа госпитализаций [1]. Причинами необоснованной электротерапии являются в основном эпизоды, связанные с ложной детекцией суправентрикулярных нарушений ритма или в результате неправильной интерпретации сигнала (детекция Т-волны, двойной сенсинг, влияние внешних электромагнитных импульсов, предсердные far-field сигналы, перелом электрода).

Имеются данные о распространенности необоснованных срабатываний от 13 до 17% в исследованиях SCD-HeFT и MADIT II. Исследование ALTITUDE-NOISE показало, что из 1 570 неуместных шоков 8,5% были связаны с артефактом восприятия сигнала электродом, из них 57% случаев связано с шумом на электроде, 2% – с детекцией Т-волны. Выявление причин и разработка алгоритмов по минимизации шоковых воздействий способствуют повышению безопасности применения устройства, улучшению качества жизни пациентов с ИКД.

Современные алгоритмы дискриминации, используемые в устройствах, включающие характер начала тахикардии, стабильность и морфологию эндограмм во время эпизода, позволяют детектировать наджелудочковые аритмии с целью минимизации необоснованной электротерапии. Характер алгоритмов дискриминации варьирует в зависимости от типа устройств. Фармакологический контроль и катетерные методы лечения фибрилляции и трепетания предсердий также оказывают влияние на снижение числа необоснованных срабатываний ИКД.

Значительный вклад в динамическое наблюдение за пациентами с имплантированными устройствами вносит применение системы удаленного мониторинга, позволяющей оптимизировать рабочий процесс, повышать безопасность пациентов, минимизировать временные и финансовые затраты, а также своевременно детектировать возникновение нарушения функций ИКД и предпринять оперативные воздействия по мере их устранения. Было продемонстрировано, что нарушения работы электрода ИКД, детектируемого с помощью системы специального оповещения Abbott Secure Sense TM или Medtronic Lead Integrity Alert TM, позволило значительно снизить число неоправданной электротерапии в 16 раз (ОШ 16,0; 95% ДИ 1,8–143,3; $p = 0,01$). Кроме того, система длительного удаленного мониторинга позволяет наблюдающему врачу своевременно получить информацию о появлении суправентрикулярных нарушений ритма и произвести своевременную коррекцию медикаментозной терапии, что также способствует минимизации шоковых воздействий [2].

Таким образом, на сегодняшний день представляется перспективным выявление причин и возможных предикторов развития необоснованных срабатываний ИКД,

индивидуализация настройки параметров электротерапии для минимизации шоков, что способствует повышению безопасности применения устройства.

Цель исследования: определение факторов, ассоциированных с развитием обоснованных и необоснованных срабатываний ИКД, у пациентов с высоким риском ВСС на основании данных системы удаленного мониторинга.

Материал и методы

Исследование представляет собой анализ данных удаленного мониторинга 132 пациентов с ИКД для первичной профилактики ВСС. Ведение пациентов, клиническое наблюдение, оптимизация медикаментозной терапии, удаленное мониторинг проводились в период с 2014 по 2022 г. на базе НМИЦ имени В.А. Алмазова в отделении рентгенхирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции. Все пациенты были проинформированы и дали свое письменное согласие на участие в исследовании. Организация, этапы и дизайн исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Дизайн научной работы представляет собой одноцентровое ретроспективное исследование. Срок наблюдения составил $41,3 \pm 24,3$ мес. Программирование устройств осуществлялось с учетом рекомендаций производителя и Консенсуса экспертов по оптимальному программированию и тестированию ИКД HRS / EHRA / APHRS / LAHRS от 2019 г. [3]. Анализ данных длительного удаленного мониторинга проводился с использованием объединенной системы базы данных Home Monitoring (Biotronik, Германия). На основании сохраненных эндограмм оценивалась структура желудочковых нарушений ритма и электротерапии в изучаемой когорте пациентов. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – пациенты с зарегистрированными устойчивыми пароксизмами тахиаритмий ($n = 62$); группа 2 – пациенты без детекции стойких пароксизмов желудочковой тахикардии / фибрилляции желудочков (ЖТ / ФЖ) ($n = 70$).

На момент имплантации ИКД группы были сопоставимы между собой по полу ($p = 0,848$), возрасту ($p = 0,499$), этиологической структуре ($p = 0,270$) медикаментозной терапии. Дополнительно осуществлялся анализ клинико-демографических и эхокардиографических факторов в подгруппах в зависимости от этиологической структуры поражения миокарда. У пациентов с необоснованными срабатываниями ИКД проводился анализ причин и возможных предикторов их развития.

Средний возраст на момент имплантации составил $54,82 \pm 12,18$ лет. Из 132 пациентов мужчин – 84,8% ($n = 112$), женщин – 15,2% ($n = 20$). Распределение пациентов по нозологиям представлено следующим образом: ишемический генез поражения миокарда ($n = 74$), неишемический генез поражения миокарда ($n = 58$), представленный дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) – 47, некомпактным миокардом (НКМП) – 7, врожденными пороками сердца (ВПС) – 1.

Двухкамерные ИКД (ИКД DR) были имплантированы в 37,13% ($n = 49$); однокамерные ИКД (ИКД VR) – в 62,87% ($n = 83$) случаев. У 44 пациентов (33,3%) в ходе динамического наблюдения была выполнена замена устройства в связи с истощением запаса батареи. Пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию хронической сердечной недостаточности, в качестве антиаритмиче-

ской терапии в 46,2% случаев был назначен амиодарон ($n = 61$).

Критерии включения в исследование: пациенты с ИКД для первичной профилактики ВСС с наличием функции удаленного мониторинга.

Критерии исключения: наличие на момент имплантации документированных устойчивых пароксизмов ЖТ / ФЖ, анамнестических данных за перенесенный эпизод ВСС, ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года.

Статистическая обработка данных

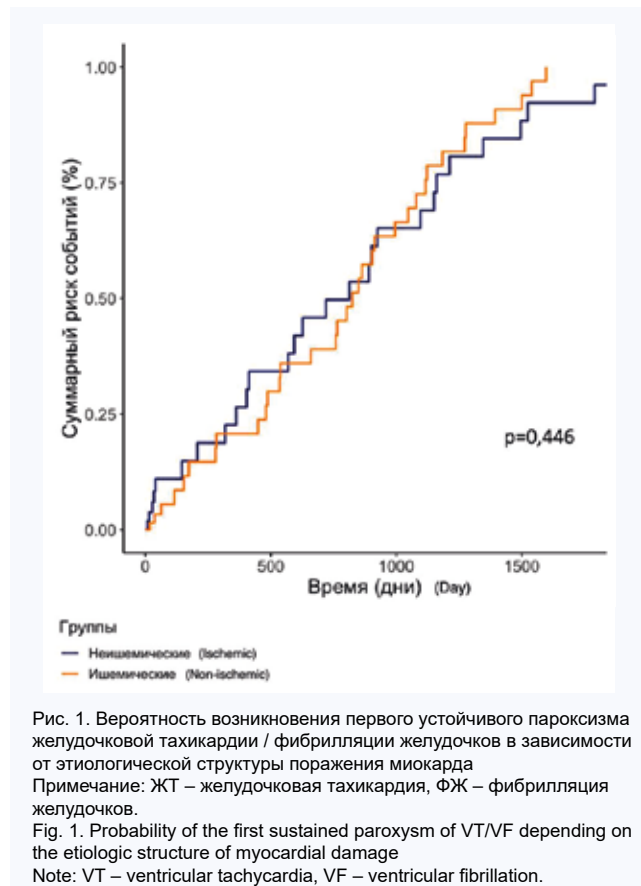
Нормальность распределения количественных показателей в группах проверялась по критерию Колмогорова – Смирнова. Нормально распределенные количественные показатели описывались средним значением и стандартным отклонением. Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. Количественные показатели в двух независимых группах пациентов сравнивались по критерию Стьюдента. Для сравнения категориальных показателей в двух независимых группах применялись χ^2 -критерий Пирсона или точный критерий Фишера. Для оценки влияния факторов на бинарный исход использовалась модель многофакторной логистической регрессии. Отбор предикторов производился с учетом их клинической и статистической значимости и адекватности модели (интерпретируемость коэффициентов). Результаты моделирования для каждого предиктора представлены в виде отношения шансов с 95% доверительным интервалом и выборочного уровня значимости p -value. Сравнение динамики риска развития устойчивого пароксизма ЖТ / ФЖ в группах ишемических и неишемических пациентов проводилось с помощью однофакторной модели регрессии Кокса.

Результаты моделирования представлены в виде отношения рисков HR с 95% доверительными интервалами и значения p -value. Критический уровень значимости при проверке гипотез составлял 0,05. Для статистической обработки использовалось программное обеспечение с открытым исходным кодом R версии 4.2.2.

Результаты

За 41 мес. наблюдения у 62 пациентов (47%) зарегистрировано 397 эпизодов желудочковых нарушений ритма: 125 эпизодов в зоне детекции ЖТ, 272 эпизода в зоне детекции ФЖ. Структура электротерапии, наносимой в ответ на детекцию желудочковых тахикардий, представлена следующим образом: изолированная анти-тахикардическая стимуляция (АТС) – 199 (50,4% детектированных событий), АТС во время набора конденсатором заряда – 121; шоки – 103 (25,9%): из них сочетание АТС + шок – 75 (18,9% детектированных событий), изолированный шок – 28 (7,1%). Спонтанно купированные желудочковые события – 94 (23,7%) аритмических эпизода. В группе пациентов с ишемическим генезом миокарда срабатывания ИКД регистрировались у 32 пациентов (24,2%), в группе пациентов с неишемическим генезом поражения миокарда у 20 (22,7%) пациентов. Отмечается значимое преобладание АТС среди пациентов обеих групп. При сопоставлении видов электротерапии у пациентов в зависимости от этиологической структуры поражения миокарда не было получено статистически достоверных различий ($p > 0,05$).

Среднее время от момента имплантации ИКД до развития первого устойчивого пароксизма ЖТ / ФЖ среди ишемических пациентов составило $883,72 \pm 90,4$ дня, среди неишемических пациентов – $814,1 \pm 118,2$ дня ($p = 0,446$). При сопоставлении пациентов обеих групп на предмет различий в отношении вероятности возникновения первого устойчивого пароксизма ЖТ / ФЖ не было получено статистически достоверных различий ($p > 0,05$) (рис. 1).



Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия документированных эпизодов желудочковых аритмических событий (ЖТ и ФЖ), потребовавших нанесения электротерапии по данным эндограмм, сохраненных в базе данных удаленного мониторинга. Группа 1 – пациенты с документированными эпизодами желудочковых аритмических событий устойчивых ЖТ / ФЖ ($n = 62$), группа 2 – без детектированных событий ($n = 70$). Клиническая и эхокардиографическая характеристика групп представлена в таблицах 1, 2.

Для проведения анализа факторов, ассоциированных с развитием стойких эпизодов ЖТ и ФЖ, построена многофакторная модель. В качестве первичной конечной точки оценивалась вероятность развития стойких эпизодов ЖТ (эпизоды желудочковых нарушений ритма при заданной длине цикла тахикардии и длительности интервала детекции) и ФЖ (эпизоды в зоне детекции ФЖ при соответствующей длительности эпизода), воспринятых ИКД. Выявлено, что вероятность возникновения устойчивых пароксизмов ЖТ / ФЖ снижается при наличии реваскуляризации в анамнезе (при многофакторном анализе ОШ

0,01; ДИ 0,01–0,35; $p = 0,030$) и повышается при отсутствии терапии амиодароном (при многофакторном анализе ОШ 5,71; ДИ 1,58–25,11; $p = 0,012$), с увеличением возраста (при многофакторном анализе ОШ 1,94; ДИ 1,88–2,99; $p = 0,035$), при снижении ФВ ЛЖ менее 35% (при мно-

гофакторном анализе ОШ 4,06; ДИ 2,01–8,52; $p = 0,016$) (рис. 2). При анализе клинко-демографических и эхокардиографических показателей в подгруппах в зависимости от этиологической структуры поражения миокарда не было получено статистически значимых различий.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от наличия детектированных стойких эпизодов желудочковой тахикардии / фибрилляции желудочков

Table 1. Clinical and demographic characterization of patients depending on the presence of detected sustained episodes of VT / VF

Характеристика пациентов Characteristics of patients	Группа 1, n = 62 Group 1, n = 62	Группа 2, n = 70 Group 2, n = 70	p-значение p-value
Пол (мужчины / женщины), n (%) Gender (male / female), n (%)	53 / 9 (85,4 / 14,5)	59 / 11 (84,3 / 15,7)	0,848
Средний возраст на момент имплантации, лет Average age at the time of implantation, years	53,9 ± 12,61	55,6 ± 11,82	0,499
Ишемический генез поражения миокарда, n (%) Coronary artery disease, n (%)	32 (51,6)	42 (60,0)	0,270
Неишемический генез поражения миокарда, n (%) Non-coronary artery disease, n (%)	30 (48,4)	28 (40,0)	0,324
Анамнез реваскуляризации коронарных артерий: Ангиопластика со стентированием / АКШ / АКШ + ангиопластика со стентированием, n (%) History of coronary revascularization: angioplasty with stenting / PTCA / CABG / PTCA + CABG, n (%)	15 / 8 / 1 (24,2 / 12,9 / 1,6)	22 / 7 / 7 (31,4 / 10,0 / 10,0)	0,228 / 0,969 / 0,060
Гипертоническая болезнь, n (%) Hypertension disease, n (%)	38 (61,3)	48 (68,8)	0,320
Сахарный диабет, n (%) Diabetes, n (%)	11 (17,7)	16 (22,9)	0,497
ОИМ в анамнезе, n (%) Ischemic stroke, n (%)	7 (11,3)	9 (12,9)	0,783
ФП в анамнезе: пароксизмальная / персистирующая / постоянная формы, n (%) Atrial fibrillation: paroxysmal / persistent / permanent, n (%)	11 / 5 / 14 (17,7 / 8,1 / 22,6)	11 / 5 / 18 (15,7 / 7,1 / 25,7)	0,805 / 0,858 / 0,764
ТП в анамнезе: пароксизмальная / персистирующая, n (%) AF: paroxysmal / persistent, n (%)	2 / 2 (3,2 / 3,2)	4 / 0 (5,7 / 0)	0,411 / 0,988
Нарушение проведения (АВ-блокада I / II / III степени), n (%) Atrioventricular block I, II, III, n (%)	13 / 0 / 1 (20,9 / 0 / 1,6)	11 / 1 / 0 (15,7 / 1,4 / 0)	0,723
Нарушение внутрисердечного проведения (БЛНПГ / БПНПГ), n (%) Intraventricular conduction disturbance (LBBB, RBBB), n (%)	26 / 5 (41,9 / 8,1)	27 / 4 (38,6 / 5,7)	0,625
Ширина комплекса QRS, мс Duration of QRS, ms	105,6 ± 39,34	101,3 ± 46,19	0,774
Однокамерные / двухкамерные ИКД, n (%) ICD VR/DR, n (%)	36 / 26 (58,1 / 41,9)	47 / 23 (67,1 / 32,9)	0,234 / 0,355
Бета-адреноблокаторы, n (%) Beta-blockers, n (%)	61 (98,4)	69 (98,6)	0,987
АМКР, n (%) AMCR, n (%)	55 (88,7)	63 (70,0)	0,683
иАПФ / БРА / АРНИ, n (%) iAPF / BRA / ARNI, n (%)	61 (98,4)	65 (92,9)	0,725
иSGLT2, n (%) SGLT2 inhibitors, n (%)	1 (1,6)	1 (1,4)	0,145
Амиодарон, n (%) Amiodaron, n (%)	27 (43,5)	34 (48,6)	0,564

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование, ОИМ – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса, ИКД – имплантированный кардиовертер дефибриллятор, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецептора ангиотензина II, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, иSGLT2 – ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2-го типа.

Note: ACS – aortocoronary bypass, ОИМ – acute cerebral circulatory failure, AF – atrial fibrillation, AF – atrial flutter, LBBB – left bundle branch blockade, RBBB – right bundle branch blockade, ICD – implantable cardioverter defibrillator, AMCR – mineralocorticoid receptor antagonists, iAPF – angiotensin-converting enzyme inhibitors, BRA – angiotensin II receptor blockers, ARNI – angiotensin receptor and neprilysin inhibitor, SGLT2 inhibitors – sodium-glucose countertransporter type 2 inhibitors, PTCA – percutaneous transluminal coronary angioplasty. CABG – coronary artery bypass graft.

Таблица 2. Данные эхокардиографии пациентов в зависимости от наличия детектированных стойких эпизодов желудочковой тахикардии / фибрилляции желудочков

Table 2. Echocardiography data of patients depending on the presence of detected sustained episodes of VT / VF

Параметры эхокардиографии	Группа 1, n = 62 Group 1, n = 62	Группа 2, n = 70 Group 2, n = 70	p-значение
ФВ ЛЖ, % (Simpson) LVEF, % (Simpson)	28,6 ± 11,77	27,3 ± 10,71	0,796
КДО ЛЖ, мл EDV LV, ml	234,9 ± 85,68	231,2 ± 113,51	0,941

Окончание табл. 2
End of table 2

Параметры эхокардиографии	Группа 1, n = 62 Group 1, n = 62	Группа 2, n = 70 Group 2, n = 70	p-значение
КСО ЛЖ, мл ESV LV, ml	159,3 ± 83,55	163,3 ± 100,47	0,861
КДР ЛЖ, мм EDD LV, mm	62,3 ± 19,18	62,7 ± 22,83	0,338
КСР ЛЖ, мм ESD LV, mm	41,8 ± 25,66	44,1 ± 25,18	0,972
Размер ЛП, мм Dimension LA, mm	49,5 ± 12,38	47,9 ± 14,38	0,798
Размер ПП, мм Dimension RA, mm	43,5 ± 15,16	41,4 ± 15,73	0,808
Размер ПЖ, мм Dimension RV, mm	33,75 ± 12,18	34,06 ± 11,87	0,434

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек.

Note: VT – ventricular tachycardia, VF – ventricular fibrillation, LVEF – left ventricular ejection fraction, EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume, EDD – end-diastolic dimension, ESD – end-systolic dimension, LV – left atrium, RA – right atrium, RV – right ventricle.

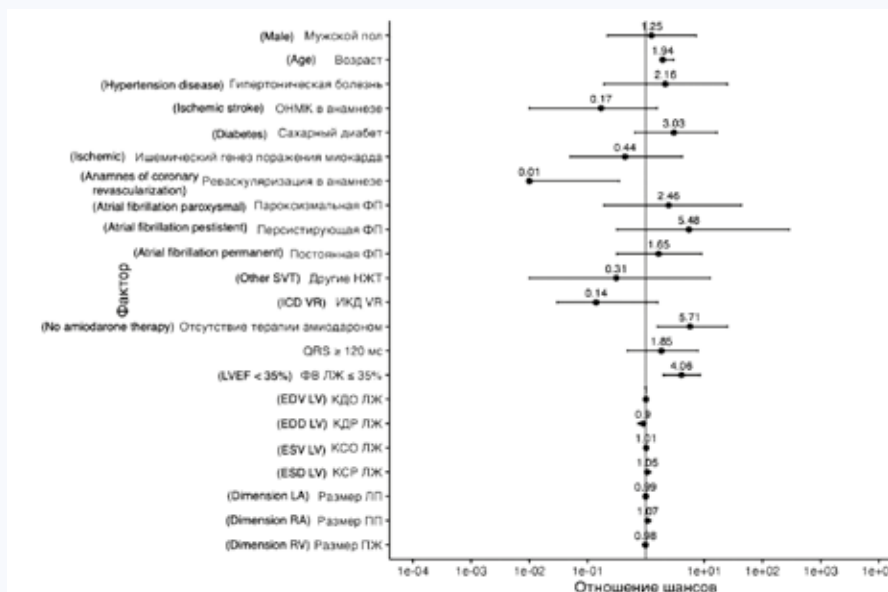


Рис. 2. Факторы, ассоциированные с развитием стойких эпизодов желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков

Примечание: ОНМК - острые нарушения мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий, НЖТ – наджелудочковая тахикардия, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечный диастолический объем, КДР – конечный диастолический размер, КСО – конечный систолический объем, КСР – конечный систолический размер, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек.

Fig. 2. Factors associated with the development of sustained episodes of VT and VF

Note: SVT – supraventricular tachycardia, ICD - implantable cardioverter-defibrillator, LVEF – left ventricular ejection fraction, EDV – end diastolic volume, LV – left ventricle, EDD – end diastolic diameter, ESV – end systolic volume, ESD – end systolic diameter, LA – left atrium, RA – right atrium, RV – right ventricle.

При анализе электрограмм, представленных в системе базы данных удаленного мониторинга, у 27 (20,4%) пациентов 71 аритмический эпизод (17,9 %) из 316 был расценен как ложная детекция ЖТ / ФЖ. Различия в отношении числа детектируемых эпизодов, как истинных или ложных, в обеих подгруппах в зависимости от этиологической структуры поражения миокарда не были признаны статистически значимыми.

В структуре причин ложной детекции (n = 71) можно выделить следующие составляющие: синусовая тахикардия – 16 случаев (22,5%), суправентрикулярная тахикардия – 25 (35,2%), фибрилляция предсердий – 18 (25,4%),

трепетание предсердий – 2 (2,8%), детекция Т-волны – 3 (4,2%), шум на электроде – 2 (2,8%), двойной счетчик из-за работы устройства модуляции сердечной сократимости – 5 (7,1%).

Наиболее частой причиной необоснованной детекции оказалась фибрилляция предсердий и другие суправентрикулярные тахикардии. Выполнен анализ распределения частоты сокращения желудочков (ЧСЖ) во время эпизодов необоснованной детекции и электротерапии при суправентрикулярных нарушениях ритма. Средняя ЧСЖ составляла 201 ± 28,02 уд/мин. Примечательно, что 63% эпизодов регистрировались в диапазоне ЧСЖ 180–210 уд/мин (рис. 3).

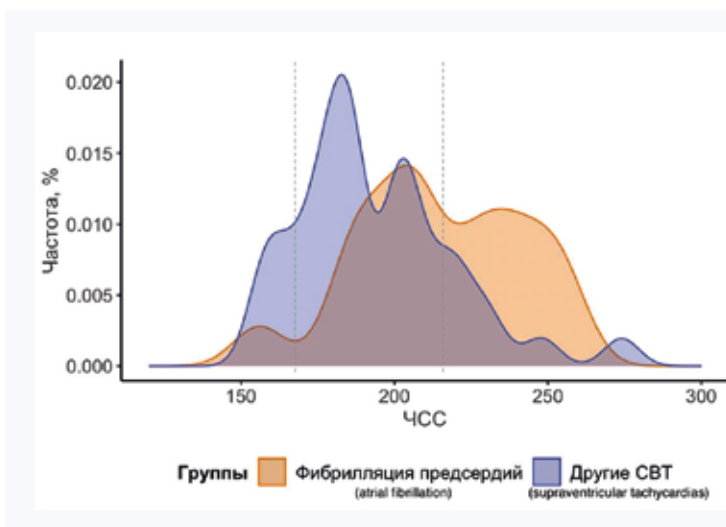


Рис. 3. Кривые плотности распределения частоты сокращения желудочков при необоснованной детекции фибрилляции предсердий и других суправентрикулярных тахикардий. Примечание: ЧСЖ – частота сокращения желудочков, ФП – фибрилляция предсердий, СВТ – суправентрикулярные тахикардии.

Fig. 3. Density curves of ventricular contraction rate distribution in inappropriate detection of atrial fibrillation and other supraventricular tachycardias

Note: VSF – ventricular contraction rate, AF – atrial fibrillation, SVT – supraventricular tachycardias.

Для оценки факторов, ассоциированных с развитием ложной детекции, была построена многофакторная модель (рис. 4).

Повышение вероятности развития необоснованных срабатываний ИКД отмечено при наличии в анамнезе

фибрилляции предсердий (ОШ 2,238; ДИ 1,116–6,77; $p = 0,036$) без уточнения формы, а также при наличии имплантированного однокамерного ИКД (ОШ 2,171; ДИ 2,021–7,97; $p = 0,028$). Предсказательная способность модели – 29,5%.

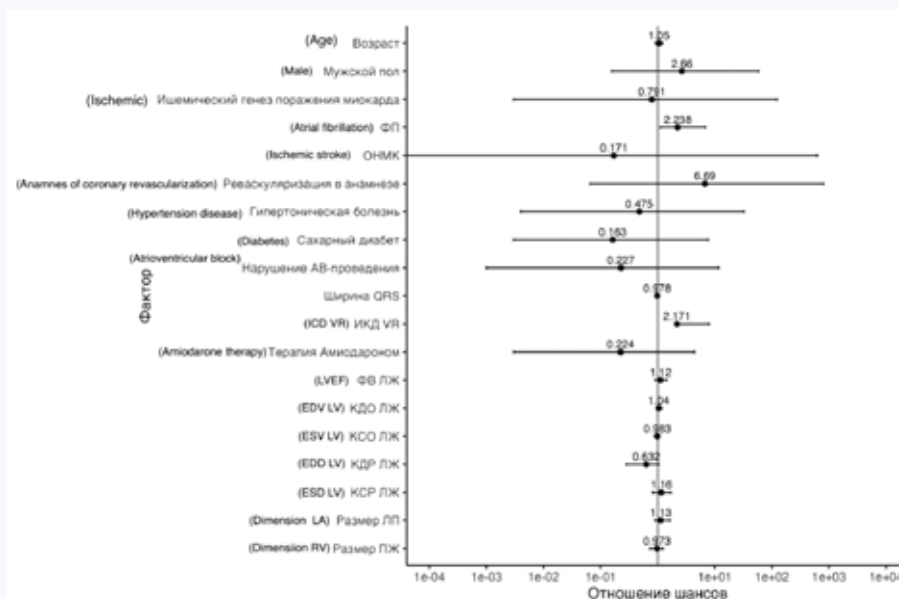


Рис. 4. Факторы, ассоциированные с развитием необоснованных срабатываний имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения, НЖТ – наджелудочковая тахикардия, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек.

Fig. 4. Factors associated with the development of inappropriate ICD shocks

Note: ICD – implantable cardioverter-defibrillator, LVEF – left ventricular ejection fraction, EDV – end diastolic volume, LV – left ventricle, ESV – end systolic volume, EDD – end diastolic diameter, ESD – end systolic diameter, LA – left atrium, RV – right ventricle.

Обсуждение

При анализе структуры электротерапии было выявлено значимое преобладание АТС-терапии, что позволяет минимизировать шоки и их последствия у пациентов с ИКД. При сравнении протоколов программирования

у пациентов в исследовании Shock-Less отмечалось снижение шоков в зоне VT на 39% и на 44% в зоне VF среди лиц при включении дополнительной АТС-терапии (более 3 в зоне VT и более 1 в зоне VF). [4] В трех рандомизированных контролируемых исследованиях, Reduction in appropriate therapy and mortality through ICD

programming (MADIT-RIT), Avoid Delivering Therapies for Non-sustained Arrhythmias in ICD Patients III (ADVANCE II) и Programming implantable cardioverter-defibrillators in patients with primary prevention indication to prolong time to first shock (PROVIDE), были продемонстрированы алгоритмы пролонгированной детекции тахикардии с целью минимизации необоснованной терапии ИКД и снижения общей смертности [5]. Использование стандартизированных подходов к программированию ИКД, изложенных в Консенсусе экспертов по оптимальному программированию и тестированию ИКД HRS / EHRA / APHRS / LAHRS от 2019 г., привело к более частому применению АТС-терапии с целью купирования тахикардий.

В зависимости от наличия эпизодов устойчивых ЖТ / ФЖ у пациентов были выявлены факторы, ассоциированные с их развитием. Установлено, что стойкие эпизоды ЖТ и ФЖ у ишемических пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной ФВ ЛЖ значительно реже встречаются при наличии реваскуляризации в анамнезе в виде ангиопластики со стентированием коронарных артерий и / или аортокоронарным шунтированием в анамнезе. Большое количество исследований подтверждают положительное влияние реперфузии миокарда на снижение числа желудочковых нарушений ритма сердца. Вероятным механизмом является восстановление кровоснабжения в участках гибернации миокарда, тем самым улучшение насосной функции сердца и ограничение формирования ишемического субстрата.

Так, в исследовании VACTO PCI продемонстрированы снижение числа аритмических событий (56,4 против 20,4%, ОШ 0,45; ДИ 0,29–0,71) и более низкая смертность (23 против 8,8%, ОШ 0,43; ДИ 0,22–0,85) в группе пациентов с выполненной коронаропластикой со стентированием коронарных артерий [6]. В исследовании MADIT-CRT было обнаружено, что реваскуляризация приводит к снижению общей смертности и терапии ИКД [7, 8]. Дополнительно для ишемических пациентов оценивался факт наличия полной реваскуляризации миокарда на момент имплантации устройства и количество перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе, для данных факторов также не было продемонстрировано статистически значимых результатов. Кроме того, влияние на возникновение эпизодов устойчивых желудочковых нарушений ритма оказала антиаритмическая терапия амиодароном, воздействующая на механизмы реализации аритмогенеза патологического субстрата. В предложенной многофакторной модели не были получены статистически значимые результаты в отношении этиологической структуры поражения миокарда, что, возможно, связано с ограниченным сроком исследования и небольшой выборкой пациентов. Напротив, ряд работ демонстрирует преобладание пароксизмов устойчивых ЖТ / ФЖ среди лиц с ишемическим генезом хронической сердечной недостаточности [9, 10].

При анализе причин необоснованной электротерапии в нашем исследовании чаще встречались различные виды наджелудочковых тахикардий в зоне детекции ЖТ (85,9%), в т. ч. фибрилляция предсердий (25,4%). Современные алгоритмы дискриминации наджелудочковых тахикардий, используемые в устройствах, включающие характер начала тахикардии, стабильность и морфологию, позволяют детектировать наджелудочковые аритмии и минимизировать необоснованную электротерапию. В исследовании MADIT II было продемонстрировано, что

184 из 590 шоковых событий (31,2%) носили необоснованный характер. Из общей когорты пациентов, включенных в этот анализ, фибрилляция предсердий и трепетание предсердий являлись наиболее распространенными аритмическими событиями, приводящими к необоснованной электротерапии (44%). Своевременное получение информации о пароксизме, коррекция и тщательный контроль медикаментозной терапии, применение катетерных методов лечения фибрилляции предсердий и трепетания предсердий могут оказать значимое влияние на снижение числа необоснованных срабатываний ИКД.

По данным нашего исследования, в меньшем проценте случаев отмечалась детекция Т-волны 4,2%, шум на электроде – 2,8%. Полученные результаты отличаются от результатов, представленных в исследовании ALTITUDE-NOISE, которое показало, что из 1 570 неуместных шоков 8,5% были связаны с артефактом восприятия сигнала электродом. В частности, было установлено, что 57% случаев связано с шумом на электроде, 2% – с детекцией Т-волны.

В 7,1% случаев детектируемых эпизодов отмечалась ложная детекция – двойной счетчик вследствие работы устройства модуляции сердечной сократимости. Модуляция сердечной сократимости (МСС) на сегодняшний день рассматривается в качестве альтернативного метода лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной ФВ ЛЖ на фоне оптимальной медикаментозной терапии и узким комплексом QRS (менее 130 мс) при отсутствии показаний к сердечной ресинхронизирующей терапии [11]. Так как многие пациенты, имеющие устройство МСС, нуждаются в имплантации ИКД, совместное применение данных типов устройств распространено в современной практике. Нанесение стимула устройства МСС детектируется ИКД как желудочковая тахикардия из-за двойного восприятия при подсчете как стимулированного, так и спонтанного желудочкового события, приводя к необоснованной электротерапии. Важной особенностью на этапе имплантации устройств является правильное позиционирование электродов устройства МСС на расстоянии не менее 2 см от электрода ИКД, а также выполнение специальных тестов и выбор программы электротерапии, рекомендованных производителями обоих типов устройств. Для уменьшения количества имплантированных электродов возможно сочетание устройства МСС и подкожного ИКД. Совместное применение технологий МСС и ИКД в одном устройстве (система OPTIMIZER Integra CCM-D) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой ФВ ЛЖ оценивается в исследовании INTEGRA-D. Ожидаемый срок завершения исследования – 1 декабря 2025 г.

При анализе факторов, ассоциированных с ложной детекцией желудочковых тахикардий, были получены статистически значимые результаты в отношении наличия фибрилляции предсердий в анамнезе (ОШ 2,238; ДИ 1,116–6,77; $p = 0,036$). Данные, полученные в исследовании, находят подтверждение в ряде работ отечественных и зарубежных авторов [10, 12, 13]. Фибрилляция предсердий была самой частой причиной развития необоснованных срабатываний в исследовании MADIT-II. Также ложная детекция желудочковых тахикардий чаще встречалась при наличии имплантированного однокамерного ИКД (ОШ 2,171; ДИ 2,021–7,97; $p = 0,028$). P. Fridman и соавт. в перспективном рандомизированном исследовании у 400 пациентов продемонстрировали, что

применение двухкамерных ИКД значительно снижает количество необоснованной электротерапии. Напротив, данные из Европейского [14] и Северо-Американского [15] регистров не показали различий в электротерапии у пациентов с двухкамерными устройствами по сравнению с однокамерными ИКД. В исследовании A.L. Burger и соавт. пациенты с применением двухкамерных устройств имели значительно меньше необоснованной АТС, что может быть объяснено улучшением алгоритмов дискриминации суправентрикулярных тахикардий [16]. Однако показатели необоснованной шоковой терапии существенно не различались между однокамерными или двухкамерными ИКД. После десяти лет наблюдения 28% пациентов с ИКД VR получили необоснованную терапию, 21% пациентов с ИКД DR. Большое количество необоснованных электротерапий у пациентов с ИКД VR могло способствовать снижению общей выживаемости в данной когорте. В исследовании MADIT II частота необоснованной электротерапии была сопоставима у пациентов с однокамерными и двухкамерными устройствами. В исследовании P.N. Peterson и соавт. также не было продемонстрировано снижения числа необоснованной электротерапии и различий в госпитализации или смертности среди пациентов с двухкамерными устройствами [15].

В целом, применение в нашем исследовании многофакторной модели имеет низкую предсказательную способность (29,5%) в отношении развития необоснованных срабатываний ИКД. Однако выявленные закономерности при увеличении числа и длительности наблюдений позволяют обозначить дальнейшую тенденцию в изучении данного вопроса.

Заключение

В ходе динамического наблюдения по данным длительного удаленного мониторинга у 47% пациентов с ИКД для первичной профилактики ВСС отмечалось развитие стойких желудочковых тахикардий. Возникновение истинных эпизодов ЖТ / ФЖ среди пациентов с ИКД для первичной профилактики ВСС сопряжено с отсутствием терапии амиодароном и реваскуляризации миокарда в анамнезе у пациентов со стойким снижением ФВ ЛЖ менее 35%.

Литература / References

- Barisone M., Hayter M., Ghirrotto L., Catania G., Zanini M., Dal Molin A. et al. The experience of patients with an implantable cardioverter-defibrillator: a systematic review and meta-synthesis of qualitative studies. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2022;21(7):677–686. DOI: 10.1093/eurjcn/zvab135.
- Fleeman B.E., Aleong R.G. Optimal strategies to reduce inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks. *Innov. Card. Rhythm. Manag.* 2019;10(4):3623–3632. DOI: 10.19102/icrm.2019.100403.
- Stiles M.K., Fauchier L., Morillo C.A., Wilkoff B.L. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAQRS focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Heart Rhythm.* 2020;17(1):220–228. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.02.03.
- Joung B., Lexcen D., Ching C., Silver M., Piccini J., Sterns L. et al. Additional antiarrhythmic pacing programming strategies further reduce unnecessary implantable cardioverter-defibrillator shocks. *Heart Rhythm.* 2020;17(1):98–105. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.07.027.
- Tan V., Wilton S., Kuriachan V., Sumner G., Exner D. Impact of programming strategies aimed at reducing nonessential implantable cardioverter defibrillator therapies on mortality: a systematic review and meta-analysis. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2014; 7(1):164–70. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.001217.
- Iannaccone M., Nombela-Franco L., Gallone G., Annone U., Di Marco A., Giannini F. et al. Impact of successful chronic coronary total occlusion

В исследовании у 20,4% пациентов была отмечена ложная детекция желудочковых тахикардий, выявление причин которой способствуют повышению безопасности применения устройства, улучшению качества жизни пациентов с ИКД. Основными причинами нанесения необоснованной электротерапии являлись суправентрикулярные нарушения ритма в зоне детекции ЖТ / ФЖ. Своевременное получение информации о пароксизме при помощи системы удаленного мониторинга, коррекция и тщательный контроль медикаментозной терапии, применение катетерных методов лечения фибрилляции предсердий и трепетания предсердий могут оказать значимое влияние на снижение числа необоснованных срабатываний ИКД. Перспективным представляется направление по оптимизации параметров программирования с целью уменьшения количества необоснованных воздействий.

Ограничение исследования

Для достижения поставленной цели в исследование было включено ограниченное количество пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой ФВ ЛЖ ($n = 132$). Полученная модель прогнозирования необоснованных срабатываний ИКД имеет низкую предсказательную способность (29,5%). Однако выявленные закономерности при увеличении числа и длительности наблюдений позволяют обозначить дальнейшую тенденцию в изучении необоснованных срабатываний устройства.

Исследование было выполнено на ограниченной когорте пациентов среди лиц с сохранным когнитивным статусом, которым была активирована опция длительного удаленного мониторинга в рамках динамического наблюдения. В связи с этим экстраполяция полученных данных может быть ограниченной на всю популяцию пациентов с имплантированным ИКД для первичной профилактики ВСС.

Кроме того, был проведен анализ базы данных только одной системы удаленного мониторинга-Biotronik Home Monitoring. Ряд имплантированных устройств не имеют функции синхронизации с устройствами для удаленного мониторинга, что также ограничивает включение таких пациентов в исследование.

- recanalization on recurrence of ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator recipients for ischemic cardiomyopathy (VAC-TO PCI Study). *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2022;43:104–111. DOI: 10.1016/j.carrev.2022.03.029.
- Barsheshet A., Goldenberg I., Moss A., Huang D., Zareba W., McNITT S. Effect of elapsed time from coronary revascularization to implantation of a Cardioverter defibrillator on long-term survival in the MADIT-II trial. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2011;22(11):1237–1242. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02096.
- Ursaru A.M., Petris A., Costache I. Comparable efficacy in ischemic and non-ischemic ICD recipients for the primary prevention of sudden cardiac death. *Biomedicines.* 2021;9(11):1595. DOI: 10.3390/biomedicines9111595.
- Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р., Нечепуренко А.А. Клинические предикторы возникновения желудочковых тахикардий у больных со сниженной систолической функцией левого желудочка. Результаты одноцентрового проспективного исследования. *Кардиология.* 2021;61(5):32–40.
- Ilov N.N., Palnikova O.V., Stempel D.R., Nepochurenko A.A. Clinical predictors of occurrence of ventricular tachyarrhythmias in patients with reduced left ventricle ejection fraction. results of single-center prospective study. *Kardiologiya.* 2021;61(5):32–40. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1480.
- Лебедева В.К., Любимцева Т.А., Лебедев Д.С. Анализ электротерапии кардиовертерами-дефибрилляторами, имплантируемыми с

- целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(7):26–32.
- Lebedeva V.K., Lyubimtseva T.A., Lebedev D.S. Analysis of electrotherapy of cardioverter defibrillators implanted for the primary prevention of sudden cardiac death. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(7):26–32. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-7-26-32.
11. Чугунов И.А., Мареев Ю.В., Фудим М., Миронова Н.А., Мареев В.Ю., Давтян К.В. Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2022; 62(11):71–78. Chugunov I.A., Mareev Yu.V., Fudim M., Mironova N.A., Mareev V.Yu., Davtyan R.V. Cardiac contractility modulation in heart failure with reduced ejection fraction treatment. *Kardiologija*. 2022;62(11):71–78. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2014.
 12. Oosterwerff E., Adiyaman A., Elvan A., Ghani A., Hoek L., Breeman K. et al. Significantly less inappropriate shocks in ischemic patients compared to non-ischemic patients: The S-ICD experience of a high volume single-center. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2021;44(11):1918–1924. DOI: 10.1111/pace.14364.
 13. Moradi M., Shahabi J., Vakhshoori M., Shafie D. Associated factors with the occurrence of inappropriate shocks among admitted patients with ischemic cardiomyopathy. *ARYA Atheroscler.* 2022;18(10):1–7. DOI: 10.48305/arya.2022.11742.2372.
 14. Defaye P., Boveda S., Klug D., Beganton F., Piot O., Narayanan K. et al. Dual- vs. single-chamber defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death: long-term follow-up of the Defibrillateur Automatique Implantable-Prevention Primaire registry. *Europace*. 2017;19(9):1478–1484. DOI: 10.1093/europace/euw230.
 15. Peterson P.N., Greenlee R.T., Go A.S. Comparison of inappropriate shocks and other health outcomes between single- and dual-chamber implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death: results from the Cardiovascular Research Network Longitudinal Study of Implantable Cardioverter-Defibrillators. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(11):e006937. DOI: 10.1161/JAHA.117.006937.
 16. Burger A.L., Schmidinger H., Ristl R., Pezawas T. Appropriate and inappropriate therapy in patients with single- or multi-chamber implantable cardioverter-defibrillators. *Hellenic J. Cardiol.* 2020;61(6):421–427. DOI: 10.1016/j.hjc.2020.03.001.

Информация о вкладе авторов

Лебедева В.К. – концепция исследования, сбор данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи, утверждение окончательного варианта.

Левинова О.Э. – анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи.

Information on author contributions

Lebedeva V.K. – study concept, data collection, analysis and interpretation of study results, writing an article, approval of the final version.

Levinova O.E. – analysis and interpretation of study results, writing an article.

Сведения об авторах

Лебедева Виктория Кимовна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, научно-исследовательский отдел аритмологии; профессор кафедры кардиологии, Институт медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0507-096X.

E-mail: lebedevavikt@gmail.com.

Левинова Оксана Эдуардовна, лаборант-исследователь; ординатор, кафедра факультетской терапии с клиникой, Институт медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0009-0008-6712-0476.

E-mail: levinova_oe@mail.ru.

Information about the authors

Viktorii K. Lebedeva, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Arrhythmology V.A. Almazov National Medical Research Center, Professor of IMO Cardiology Department, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-0507-096X.

E-mail: lebedevavikt@gmail.com.

Oksana E. Levinova, Research Assistant, Resident, Department of Faculty of Internal Medicine with Clinic, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre. ORCID 0009-0008-6712-0476.

E-mail: levinova_oe@mail.ru.

✉ **Oksana E. Levinova**, e-mail: levinova_oe@mail.ru.

Received October 10, 2023

✉ **Левинова Оксана Эдуардовна**, e-mail: levinova_oe@mail.ru.

Поступила 10.10.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-116-124>
УДК 616.12-008.313.2-06:616.151.5

Спонтанная и стимулированная агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромботическими осложнениями

Е.С. Ситкова, М.А. Драгунова, О.Н. Огуркова,
А.В. Сморгон, Т.В. Московских, Р.Е. Баталов, Т.Е. Суслова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Цель исследования: изучить спонтанную и стимулированную аденозиндифосфатом (АДФ), адреналином и коллагеном агрегационную способность тромбоцитов, систему CD40-лиганд CD40 у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) с перенесенными ранее тромбоемболическими осложнениями (ТЭО) и вновь диагностированными тромбозами.

Материал и методы. В исследование включались пациенты с «неклапанной» ФП с ТЭО в анамнезе и выявленными тромбозами на фоне получаемой регулярно терапии антикоагулянтами в период 01.2020–01.2023 гг.: 13 пациентов с анамнестическими указаниями на перенесенные ТЭО (группа 1), 18 – с первично диагностированными тромбозом / спонтанным эхоконтрастированием предсердий высокой степени (группа 2). Группой сравнения были здоровые добровольцы ($n = 31$) (группа 3). Проводилось изучение спонтанной агрегации тромбоцитов и стимулированной индукторами (диагностические наборы с растворами АДФ, адреналина и коллагена), определение уровня маркеров CD40, растворимого лиганда CD40 (CD40L).

Результаты. Степень спонтанной агрегации тромбоцитов по кривой светопропускания была значимо выше у пациентов группы 2 в сравнении со здоровыми добровольцами с трендом образования агрегатов большего размера у пациентов с ТЭО. При индукции агрегации коллагеном скорость образования агрегатов была значительно ниже в группах 1 и 2 в сравнении со здоровыми добровольцами. При использовании АДФ отмечено сопоставимое снижение степени и скорости, а при использовании адреналина – только скорости агрегации тромбоцитов, оцениваемой по кривой светопропускания, в группах 1 и 2. Концентрация растворимого CD40L значимо преобладала у пациентов с тромботическими осложнениями и ТЭО в анамнезе над таковой у здоровых добровольцев.

Выводы. Спонтанная агрегационная активность тромбоцитов и концентрация растворимого CD40L повышена как у пациентов с перенесенными ТЭО, так и у пациентов с вновь диагностированными тромбозами на фоне ФП и постоянной монотерапии антикоагулянтами.

Ключевые слова:	агрегация тромбоцитов, тромбоемболические осложнения, фибрилляция предсердий, система CD40-CD40L, антикоагулянты.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено при поддержке Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Соответствие принципам этики:	участники исследования до включения подписали информированное согласие. Проведение исследования было одобрено комитетом по биомедицинской этике при Научно-исследовательском институте кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 210 от 18.02.2021 г.).
Для цитирования:	Ситкова Е.С., Драгунова М.А., Огуркова О.Н., Сморгон А.В., Московских Т.В., Баталов Р.Е., Суслова Т.Е. Спонтанная и стимулированная агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромботическими осложнениями. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):116–124. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-116-124 .

✉ Ситкова Екатерина Сергеевна, e-mail: chekruzhova@mail.ru.

Spontaneous and stimulated platelet aggregation activity in patients with atrial fibrillation and thrombotic complications

Ekaterina S. Sitkova, Marina A. Dragunova, Oksana N. Ogurkova,
Andrey V. Smorgon, Tatiyana V. Moskovskikh, Roman E. Batalov,
Tatiyana E. Suslova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
111 a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Aim: To study spontaneous and stimulated by adenosine diphosphate (ADP), adrenaline and collagen platelet aggregation activity, CD40-CD40 ligand system in patients with atrial fibrillation (AF) with previous thromboembolic complications (TEC) and newly diagnosed thrombosis.

Material and Methods. The study included patients with «non-valvular» AF and anamnesis of TEC and newly identified thrombosis on anticoagulants in the period 01.2020-01.2023: 13 patients had anamnesis of TEC (group 1), in 18 patients were initially diagnosed thrombosis/spontaneous atrial echocontrast of high grade (group 2). The comparison group was the healthy individuals ($n = 31$) (group 3). The spontaneous aggregation ability of platelets and stimulated with solutions of ADP, adrenaline and collagen, the level of CD40 markers, soluble CD40 ligand (CD40L) were studied.

Results. The spontaneous platelet aggregation activity was significantly higher in patients of group 2 compared with healthy individuals with a formation trend of larger aggregates in patients with TEC. When aggregation was induced by collagen, the rate of aggregate formation was significantly lower in the 1st and 2nd groups compared with healthy individuals. When using ADP, a comparable decrease in the degree and speed was noted, and when using adrenaline, only the rate of platelet aggregation was observed in groups 1 and 2. The concentration of soluble CD40L was significantly higher in patients with a history of TEC and newly thrombosis.

Conclusion. Spontaneous platelet aggregation activity and the concentration of soluble CD40L are increased both in patients with past of TEC and in patients with newly diagnosed thrombosis due to AF and anticoagulant monotherapy.

Keywords:	platelet aggregation, thromboembolic complications, atrial fibrillation, CD40-CD40L, anticoagulants.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was performed with the support of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (protocol No. 210 from 18.02.2021).
For citation:	Sitkova E.S., Dragunova M.A., Ogurkova O.N., Smorgon A.V., Moskovskikh T.V., Batalov R.E., Suslova T.E. Spontaneous and stimulated platelet aggregation activity in patients with atrial fibrillation and thrombotic complications. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):116–124. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-116-124 .

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является прогностически неблагоприятной аритмией и сопряжена с повышением риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО). В более чем 90% случаев их источником является левое предсердие (ЛП) и его ушко [1]. В ряде исследований показано, что тромбообразование у пациентов с ФП может происходить и в правом предсердии, глубоких венах (1,3%), приводя к развитию тромбоэмболии легочных артерий в 0,8% случаев [2].

Важно, что в патогенезе развития тромбозов у данной категории пациентов значение имеют не только гемодинамические сдвиги, предрасполагающие к прогрессирующей дилатации предсердий и тромбообразованию и приводящие к стазу крови. Большая роль помимо этого отводится эндотелиальной дисфункции и изменениям гемостаза. При этом в механизмах реализации процесса тромбообразования значение имеют не только звенья коагуляционного гемостаза, но и собственно тромбоцитарное звено. Было показано, что у пациентов с ФП наблюдается повышенный уровень маркеров коагуляции и

фибринолиза (фибриноген, D-димер, фактор VIIIc, тканевой активатор плазминогена, тромбин-антитромбиновый комплекс, фрагменты протромбина 1+2), показателей эндотелиальной дисфункции и повреждения (фактор фон Виллебранда, тромбомодулин) и активации тромбоцитов (аденозиндифосфат (АДФ)–индуцированная агрегация, бета-тромбоглобулин, фактор тромбоцитов 4, гликокалицин (фрагмент GPIIb), P-селектин) по сравнению с лицами с синусовым ритмом [3, 4]. Важная роль отведена повышению уровня фактора фон Виллебранда у пациентов с ФП, играющего ключевую роль в адгезии и агрегации тромбоцитов. При этом доказано, что концентрация фактора фон Виллебранда, селектина и тромбомодулина не изменяется на фоне терапии варфарином [5].

Изучение звеньев системы гемостаза у пациентов с анамнезом ТЭО и развивающимися тромбозами с целью коррекции лечения и реализации контролируемого подхода к терапии не является распространенным, при этом оценка риска рецидивов затруднительна. Вместе с тем вклад отдельных компонентов системы гемостаза в развитие ТЭО является неоспоримым, что делает анализ агрегационной способности тромбоцитов одним из важных этапов в формировании представления о группе риска пациента.

Цель исследования: изучить спонтанную и стимулированную АДФ, адреналином и коллагеном агрегационную активность тромбоцитов, систему CD40-лиганд CD40 у пациентов с ФП на фоне терапии антикоагулянтами с перенесенными ранее ТЭО и вновь диагностированными тромбозами.

Материал и методы

Проводимое клиническое исследование является одноцентровым проспективным нерандомизированным наблюдательным и реализовано на базе Научно-исследовательского института кардиологии г. Томска. В исследование включались пациенты с «неклапанной» ФП с ТЭО в анамнезе и / или выявленными тромбозами на фоне получаемой регулярно терапии антикоагулянтами в возрасте старше 18 лет после подписания информированного согласия. Не включались пациенты с противопоказаниями к приему антикоагулянтов / нерегулярной терапией, с хронической сердечной недостаточностью со снижением фракции выброса левого желудочка менее 40% и значительной дилатацией полостей сердца; клапанной патологией сердца; беременные или женщины детородного возраста, планирующие беременность на время проведения исследования, а также недееспособные пациенты по психоневрологическим состояниям.

Скринированию подвергались все пациенты, проходившие стационарное лечение в отделении нарушения ритма сердца по нозологии ФП в период 01.2020–01.2023 гг. ($n = 2820$). В исследование был включен 31 пациент, из которых у 13 имелись анамнестические указания на перенесенные ТЭО (группа 1), а у 18 больных за период госпитализации первично диагностированы тромбоз / спонтанное эхоконтрастирование предсердий 2–3-й степени (группа 2). Все пациенты находились на постоянной терапии антикоагулянтами в рекомендованной дозе. Приверженность пациентов к лечению оценивалась путем интервьюирования и анализа МНО при приеме варфарина. Группой сравнения были здоровые добровольцы ($n = 31$) без указаний на тромбозы в анамнезе и терапию антикоагулянтами, сердечно-сосудистую патологию и коморбидные состояния, сопряженные с синдромом гиперкоагуляции (группа 3).

Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования.

1. Определение агрегационной способности тромбоцитов. Пробирки с периферической кровью центрифугировали при 1400 об/мин в течение 7 мин. Агрегационную активность тромбоцитов исследовали с помощью метода Г. Борна в модификации З.А. Габбасова на двухканальном лазерном анализаторе 220 LA «НПФ Биола» с компьютерной обработкой по программе AGGR. Для индукции агрегации использовались диагностические наборы фирмы «Технология-стандарт» (Россия) с растворами АДФ (в концентрации 1,25; 2,5; 5 и 10 мкг/мл), адреналина (в концентрации 2,5; 5 и 10 мкг/мл) и коллагена. Запись кривых агрегации осуществлялась в течение 5 мин, добавление индукторов агрегации проводилось через 10 с от начала записи кривой. Оценивалась степень агрегации по кривой светопропускания – максимальный прирост светопропускания (СП) после добавления индуктора агрегации (в %). Степень агрегации по кривой среднего размера агрегатов – максимальное значение среднего размера агрегатов (CPA) после добавления индуктора (в условных единицах). Скорость агрегации – максимальный наклон кривой СП (%/мин) и кривой CPA (ед./мин). Показатели спонтанной агрегации регистрировались на 2-й мин записи.

2. Для определения уровня маркеров CD40 (пг/мл), растворимого лиганда CD40 (sCD40L) (нг/мл) использовался метод иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов фирмы «Biomedica GmbH» (Austria), с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

3. Трансторакальная эхокардиография на аппарате EnVisor C HD («Philips», США) в M-, B- и доплер-режимах.

4. Чреспищеводная эхокардиография на аппарате Philips HD15 (Голландия).

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета прикладных программ SPSS. Для проверки нормальности распределения количественных показателей использовался анализ гистограмм и критерий Шапиро – Уилка. Нормально распределенные количественные показатели представлены средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$, при отсутствии нормального распределения – медианой и межквартильным диапазоном, $Me [LQ-UQ]$. Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. Для сравнения нормально распределенных показателей в трех независимых группах использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для парных сравнений t -критерий Стьюдента (t -тест Уэлча при неоднородности дисперсий в группах). При распределении показателя, отличного от нормального, для сравнения показателей в трех независимых группах применялся критерий Краскала – Уоллиса, для апостериорных парных сравнений критерий Манна – Уитни. Для учета множественности сравнений использовалась поправка Бонферрони. Для сравнения категориальных показателей в независимых группах использовались χ^2 -критерий Пирсона или точный критерий Фишера. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Среди пациентов с ФП, находящихся на постоянной антикоагулянтной терапии в рекомендованной дозе, в период времени с 01.2020 до 01.2023 гг. тромбоз / спонтанное эхоконтрастирование предсердий 2–3-й степени выявлены в 0,6% случаев ($n = 18$). В структуре тромбоцических осложнений и ТЭО у пациентов с перенесенными ранее событиями тромбоз уха ЛП выявлен в 30,8% ($n = 4$), тромбоз периферических вен – в 15,4% ($n = 2$), эффект спонтанного эхоконтрастирования крови – в 15,4% ($n = 2$), острое нарушение мозгового кровообращения (по кардиоэмболическому типу, согласно выпискам) – в 30,8% ($n = 4$), тромбоз периферических артерий 7,7% ($n = 1$), девайс-ассоциированный тромбоз – в 15,4% ($n = 2$) (на электродах имплантированного электрокардиостимулятора). При этом у 2 пациентов было сочетание 2 типов ТЭО. Сравнительный анализ групп пациентов приведен в таблице 1.

При сопоставлении показателей спонтанной агрегации тромбоцитов статистически значимых различий между группами по CPA не получено, вместе с тем отмечена тенденция к образованию агрегатов большего размера у пациентов с анамнезом ТЭО ($p = 0,06$). При оценке степе-

ни агрегации по кривой СП межгрупповые различия были статистически значимыми ($p = 0,042$), при этом показатель преобладал у пациентов с тромбозами в анамнезе (табл. 2).

При анализе показателей агрегации тромбоцитов, оцениваемых при добавлении индуктора коллагена, статистически значимые различия достигнуты при сравнении скорости образования агрегатов, оцениваемой в минуту, значения которой были значительно меньше в группах пациентов с тромбозами и анамнезом ТЭО в сравнении со здоровыми добровольцами. Различий в степени агрегации по показателям кривой СП и CPA выявлено не было (табл. 3).

Использование малых концентраций АДФ не приводило к значимым между группами различиям в степени и скорости агрегации тромбоцитов. Использование концентрации 10, 5 и 2,5 мкг/мл приводило к снижению скорости агрегации, оцениваемой по кривой СП, при этом подавление скорости было сопоставимым в группах с тромбозами и анамнезом ТЭО при сравнении со здоровыми добровольцами. При добавлении АДФ в концентрации 5 мкг/мл помимо скорости агрегации отмечено подавление степени агрегации при анализе кривой СП в группе пациентов с тромбозами (табл. 4–6).

Таблица 1. Клиническая характеристика групп больных

Table 1. Clinical characteristic of patient groups

Параметры Parameters	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3
Количество пациентов, n Number of patients, n	13	18	31
Возраст, лет, Me [IQR] Age, years, Me [IQR]	68 [56–76]*	70 [63–74]**	31 [25–41]
Мужчины, n (%) Men, n (%)	8 (61,5)	9 (50)	15 (48,4)
ИМТ, кг/м ² , $M \pm SD$ BMI, kg/m ² , $M \pm SD$	27,4 \pm 3,4	28,0 \pm 6,4	24,2 \pm 4,81
ГБ, n (%) Hypertension, n (%)	12 (92,3)	17 (94,4)	–
ИБС, n (%) CHD, n (%)	8 (61,5)	12 (66,7)	–
СД, n (%) DM, n (%)	1 (7,7)	4 (22,2)	–
CHA2DS2-VASc, $M \pm SD$ CHA2DS2-VASc, $M \pm SD$	4,3 \pm 1,6	4,2 \pm 1,5	–
HASBLED, Me [IQR]	2,0 [1–3]	1,5 [1–2]	–
ЭКС/АИКД/КРТД, n (%) Pacemaker/ACD/CRTD, n (%)	5 (38,5)	2 (11,1)	–
Длительность ФП, лет, Me [IQR] Duration of AF, ages, Me [IQR]	12 [5–15,5]	4,0 [1,5–9,0]	–
Антиаритмическая терапия, n (%) Antiarrhythmic therapy, n (%)	8 (61,5)	13 (72,2)	–
Антикоагулянтная терапия, n (%) Anticoagulant therapy, n (%)	31 (100)		
Апиксабан, n (%) Apixaban, n (%)	12 (38,7)		
Дабигатран, n (%) Dabigatran, n (%)	7 (22,6)		
Ривароксабан, n (%) Rivaroxaban, n (%)	8 (25,8)		
Варфарин, n (%) Warfarin, n (%)	4 (12,9)		
МНО, Me [IQR] INR, Me [IQR]	2,6 [2,4–3,2]		
ФВ ЛЖ (%), Me [IQR] EF LV (%), Me [IQR]	63 [43,5–67,5]	61 [37,5–67]	–
Диаметр левого предсердия, мм, $M \pm SD$ Left atrial size, mm, $M \pm SD$	44,5 \pm 5,1	47,4 \pm 4,8	–

Окончание табл. 1
End of table 1

Параметры Parameters	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3
ММ ЛЖ, г, $M \pm SD$ LVM, g, $M \pm SD$	189,2 \pm 58,3	191,2 \pm 46,0	–
КДИ, мл/м ² , Me [IQR] EDI, ml/m ² , Me [IQR]	51 [46,6–66]	52,5 [44,1–66,7]	–
КСИ, мл/м ² , Me [IQR] ESI, ml/m ² , Me [IQR]	19,8 [15,3–32,6]	22,4 [15,7–35,9]	–

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЭКС – электрокардиостимулятор, АИКД – автоматический кардиовертер-дефибриллятор, КРТД – кардиоресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка, КДИ – конечный диастолический индекс, КСИ – конечный систолический индекс, МНО – международное нормализованное отношение, * $p_{1-3} < 0,001$; ** $p_{2-3} < 0,001$.

Note: BMI – body mass index, DM – diabetes mellitus, CHD – coronary heart disease, ACD – automatic cardioverter defibrillator, CRTD – cardiac resynchronization therapy with defibrillation, AF – atrial fibrillation, EF LV – ejection fraction of left ventricle, LVM – left ventricular mass, EDI – end diastolic index; ESI – end systolic index, INR – international normalized ratio, * $p_{1-3} < 0,001$; ** $p_{2-3} < 0,001$.

Таблица 2. Параметры спонтанной агрегации тромбоцитов в сравниваемых группах пациентов

Table 2. Parameters of spontaneous platelet aggregation in the compared groups

Показатели Parameters	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	p
CPA, ед., Me [IQR] AAS, unit Me [IQR]	1,09 [0,96–1,16]	1,01 [0,74–1,08]	1,05 [0,90–1,14]	0,060
СП, %, Me [IQR] LT, % Me [IQR]	0,82 [0,23–1,02]	0,91 [0,55–1,41]	0,73 [0,48–1,26]	0,042 $p_{1-3} = 0,324$ $p_{1-2} = 0,061$ $p_{2-3} = 0,037$

Примечание: CPA – средний размер агрегатов, СП – светопропускание, p – значимость различий в исследуемых группах: p_{1-3} – между группами 1 и 3; p_{1-2} – между группами 1 и 2; p_{2-3} – между группами 2 и 3.

Note: AAS – average aggregate size; LT – light transmittance; p – significance of differences in the study groups: p_{1-3} – between groups 1 and 3; p_{1-2} – between groups 1 and 2; p_{2-3} – between groups 2 and 3.

Таблица 3. Параметры коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов в сравниваемых группах пациентов

Table 3. Parameters of collagen-induced platelet aggregation in compared groups

Показатели Parameters	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	p
CPA, ед., $M \pm SD$ AAS, unit $M \pm SD$	12,1 \pm 2,27	11,2 \pm 3,52	13,1 \pm 3,29	0,200
СП, %, Me [IQR] LT, % Me [IQR]	73,6 [69,8–75,4]	73,2 [69,9–74,8]	71,2 [68,3–75,1]	0,886
CPA, ед./мин, $M \pm SD$ AAS, unit/min $M \pm SD$	33,3 \pm 13,03	29,2 \pm 16,4	40,6 \pm 12,3	0,027 $p_{1-3} = 0,353$ $p_{1-2} = 0,702$ $p_{2-3} = 0,037$
СП, %/мин $M \pm SD$ LT, %/min $M \pm SD$	71,7 \pm 19,7	69,9 \pm 25,8	82,6 \pm 18,2	0,131

Примечание: см. табл. 2.

Note: see table 2.

Таблица 4. Параметры индуцированной агрегации тромбоцитов при использовании АДФ в концентрации 10 мкг/мл в сравниваемых группах пациентов

Table 4. Parameters of induced platelet aggregation when using ADP at a concentration of 10 μ g/ml in compared groups

Показатели Parameters	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	p
CPA, ед., Me [IQR] AAS, unit Me [IQR]	15,6 [11,4–17,3]	12,9 [12,5–19,9]	16,4 [12,6–18,8]	0,682
СП, %, Me [IQR] LT, % Me [IQR]	68,0 [60,0–70,8]	68,8 [48,4–71,1]	70,9 [65,7–74,1]	0,147
CPA, ед./мин, Me [IQR] AAS, unit/min Me [IQR]	51,3 [35,7–58,4]	36,4 [33,0–66,6]	53,8 [40,4–64,7]	0,329
СП, %/мин Me [IQR] LT, %/min Me [IQR]	76,7 [58,3–82,7]	73,4 [52,9–82,5]	96,4 [71,4–102,5]	0,023 $p_{1-3} = 0,033$ $p_{1-2} = 0,836$ $p_{2-3} = 0,018$

Примечание: см. табл. 2.

Note: see table 2.

Таблица 5. Параметры индуцированной агрегации тромбоцитов при использовании АДФ в концентрации 5 мкг/мл в сравниваемых группах пациентов**Table 5.** Parameters of induced platelet aggregation when using ADP at a concentration of 5 µg/ml in compared groups

Показатели Parameters	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	<i>p</i>
CPA, ед., <i>M ± SD</i> AAS, unit, <i>M ± SD</i>	14,2±4,5	14,2±4,2	14,4±4,8	0,987
СП, %, <i>Me</i> [IQR] LT, %, <i>Me</i> [IQR]	66,2 [55,6–70,3]	64,1 [49,9–66,8]	67,8 [63,7–73,4]	0,029 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,680 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,745 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,027
CPA, ед./мин, <i>M ± SD</i> AAS, unit/min, <i>M ± SD</i>	41,9 ± 21,1	39,7 ± 20,4	47,8 ± 18,8	0,536
СП, %/мин, <i>M ± SD</i> LT, %/min, <i>M ± SD</i>	64,6 ± 15,4	58,7 ± 11,3	78,9 ± 14,2	0,02 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,040 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,675 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,003

Примечание: см. табл. 2.

Note: see table. 2.

Таблица 6. Параметры индуцированной агрегации тромбоцитов при использовании АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл в сравниваемых группах пациентов**Table 6.** Parameters of induced platelet aggregation when using ADP at a concentration of 2.5 µg/ml in compared groups

Показатели Parameters	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	<i>p</i>
CPA, ед., <i>M ± SD</i> AAS, unit, <i>M ± SD</i>	14,3 ± 5,3	15,3 ± 5,2	15,9 ± 5,4	0,778
СП, %, <i>Me</i> [IQR] LT, %, <i>Me</i> [IQR]	56,4 [44,4–65,9]	61,8 [47,7–66,6]	67,2 [59,1–69,8]	0,092
CPA, ед./мин, <i>M ± SD</i> AAS, unit/min, <i>M ± SD</i>	41,4 ± 20,4	40,8 ± 21,6	53,5 ± 21,9	0,252
СП, %/мин, <i>Me</i> [IQR] LT, %/min, <i>Me</i> [IQR]	63,7 [41,5–72,0]	60,0 [53,1–62,1]	71,4 [64,6–83,7]	0,012 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,041 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,542 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,006

Примечание: см. табл. 2.

Note: see table. 2.

Анализ стимулированной адреналином агрегации тромбоцитов при использовании в малых концентрациях 2,5 мкг/мл не привел к изменениям показателей в сравниваемых группах. Вместе с тем добавление адреналина в концентрации 5 и 10 мкг/мл приводило к снижению скорости агрегации, оцениваемой по кривой СП в минуту. Убедительный уровень значимости различий достигнут при сравнении данного показателя в группе с тромбозами и здоровыми добровольцами.

Скорость агрегации в группе с анамнезом ТЭО и тромботических осложнений снизилась в меньшей степени, но достигла статистически значимого уровня различий при использовании адреналина в концентрации 5 мкг/мл (*p* = 0,049). Различий между группами с анамнезом ТЭО и вновь выявленными тромбозами по степени и скорости агрегации тромбоцитов при анализе стимулированной адреналином агрегации не выявлено (табл. 7–8).

Таблица 7. Параметры индуцированной агрегации тромбоцитов при использовании адреналина в концентрации 10 мкг/мл в сравниваемых группах пациентов**Table 7.** Parameters of induced platelet aggregation when using adrenaline at a concentration of 10 µg/ml in the compared groups

Показатели Parameters	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	<i>p</i>
CPA, ед., <i>M ± SD</i> AAS, unit, <i>M ± SD</i>	10,5 ± 3,1	9,7 ± 3,7	12,4 ± 3,8	0,133
СП, %, <i>Me</i> [IQR] LT, %, <i>Me</i> [IQR]	62,0 [27,8–66,0]	58,9 [38,1–62,9]	63,2 [53,5–68,7]	0,227
CPA, ед./мин, <i>Me</i> [IQR] AAS, unit/min, <i>Me</i> [IQR]	12,5 [9,5–22,4]	8,3 [3,9–14,3]	25,3 [7,7–36,7]	0,085
СП, %/мин, <i>Me</i> [IQR] LT, %/min, <i>Me</i> [IQR]	32,9 [15,6–39,4]	27,7 [21,5–35,9]	35,7 [33,1–50,5]	0,012 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,189 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,482 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,013

Примечание: см. табл. 2.

Note: see table. 2.

Таблица 8. Параметры индуцированной агрегации тромбоцитов при использовании адреналина в концентрации 5 мкг/мл в сравниваемых группах пациентов

Table 8. Parameters of induced platelet aggregation when using adrenaline at a concentration of 5 µg/ml in the compared groups

Показатели Parameters	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	<i>p</i>
CPA, ед., <i>M ± SD</i> AAS, unit, <i>M ± SD</i>	10,8 ± 4,0	9,4 ± 3,4	11,1 ± 3,8	0,495
СП, %, <i>Me [IQR]</i> LT, %, <i>Me [IQR]</i>	39,0 [28,0–66,6]	52,0 [24,4–62,7]	59,7 [57,6–70,2]	0,106
CPA, ед./мин, <i>Me [IQR]</i> AAS, unit/min, <i>Me [IQR]</i>	11,1 [7,4–17,1]	6,4 [4,4–10,3]	11,9 [7,9–23,7]	0,051
СП, %/мин, <i>M ± SD</i> LT, %/min, <i>M ± SD</i>	27,5 ± 13,4	24,8 ± 10,8	41,1 ± 13,7	0,004 $p_{1-3} = 0,049$ $p_{1-2} = 0,898$ $p_{2-3} = 0,009$

Примечания: см табл. 2

Note: see table. 2.

При межгрупповом статистическом анализе системы CD40-лиганд CD40 значимых различий не выявлено. Вместе с тем концентрация растворимого CD40 лиганда значимо преобладала у пациентов с тромботическими осложнениями и ТЭО в анамнезе над таковой у здоровых добровольцев (0,025; $p_{1-3} = 0,020$; $p_{1-2} = 0,912$; $p_{2-3} = 0,018$) (рис. 1).

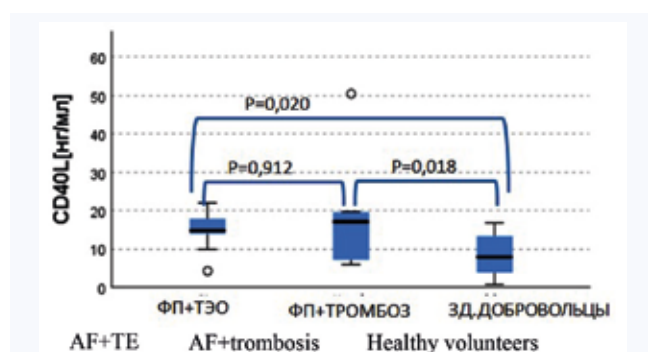


Рис. 1. Сравнение концентраций растворимого CD 40 лиганда в зависимости от наличия у пациентов с фибрилляцией предсердий тромбозомболических осложнений в анамнезе, новых тромботических осложнений или отсутствия патологии (здоровые добровольцы)

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ТЭО – тромбозомболическими осложнениями.
Fig. 1. Comparison of soluble CD 40 ligand concentrations depending on the presence of a history of thromboembolism in patients with AF, new thrombotic complications, or the absence of pathology (healthy volunteers)
Note: AF – atrial fibrillation, TEC – thromboembolic complications.

В ходе корреляционного анализа ни в общей выборке больных, ни в каждой группе по отдельности не было выявлено связи показателей спонтанной и стимулированной агрегации и концентрации CD40 и лиганда CD40.

Обсуждение

Наиболее грозным осложнением ФП является тромбоэмболический синдром, развивающийся приблизительно в 8–15% случаев [6]. В исследовании M. Makowski и соавт. достижение синусового ритма само по себе приводило к снижению реактивности тромбоцитов [7]. И, наоборот, развитие пароксизма ФП в другом исследовании явилось самостоятельным пусковым механизмом гиперкоагуляции, что подтверждалось различиями в реактивности тромбоцитов у пациентов с устойчивым синусовым ритмом после кардиоверсии и наличием рецидивов ФП [8].

Спонтанная агрегация тромбоцитов является одним из независимых прогностических факторов риска разви-

тия тромбозов и тромбоэмболий различных локализаций и имеет особое значение. Циркуляция в кровотоке избытка агрегатов тромбоцитов приводит к целому ряду изменений, прежде всего в мелких сосудах. Механизмы активации тромбоцитов зависят от многочисленных факторов: воздействия сил сдвига, изменения состава плазмы, экспрессии ряда поверхностных рецепторов, увеличения или снижения спонтанной агрегации, циркулирующих биологически активных веществ, лекарственной терапии [9], которые влияют на соотношение внеклеточных сигналов, активирующих и ингибирующих активность клеток.

В нашем исследовании отмечено повышение спонтанного агрегационного потенциала у пациентов в обеих группах с ФП по сравнению со здоровыми добровольцами, при этом наибольшее увеличение функционального ответа наблюдается у пациентов с выявленными тромбозами за период обследования.

АДФ-индуцированная активация тромбоцитов доказано влияет на исход ишемического инсульта, связанного с ФП [10]. Исследование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов с убывающей концентрацией индуктора позволяет оценить основные этапы агрегации тромбоцитов, характеризующих их чувствительность и активность: фазу индуцированной агрегации, фазу высвобождения и фазу дезагрегации. Физиологический индуктор агрегации АДФ, взаимодействуя с рецепторами, приводит к изменению формы тромбоцита, агрегации, образованию тромбоксана A₂, изменению прокоагулянтной активности, адгезии к фибриногену и формированию тромба в условиях напряжения сдвига, потенцированию активации тромбоцитов при участии агонистов фактора фон Виллебранда и тромбоксана A₂. Наиболее выраженное снижение агрегации в ответ на действие индуктора агрегации АДФ продемонстрировано в обеих группах пациентов с ФП как с ТЭО в анамнезе, так и с действующими тромбозами. Полученные нами результаты могут свидетельствовать о повышенной чувствительности тромбоцитов к АДФ, что приводит к инициации выброса содержимого альфа гранул *in vivo* и снижению агрегации в ответ на действие экзогенного АДФ.

Одним из механизмов активации агрегационной активности тромбоцитов при ФП является катехоламиновое влияние на адгезию и агрегацию клеток. Подавляющее большинство больных в нашем исследовании получают препараты, имеющие бета-адреноблокирующий эффект, либо с целью контроля ритма (соталол, амиодарон), либо с целью контроля частоты сердечных сокращений (бло-

каторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы). Реализация бета-адреноблокирующего эффекта происходит через устранение катехоламинового повреждения эндотелия с увеличением содержания оксида азота [11], а также через устранение непосредственных влияний катехоламинов на рецепторы тромбоцитов с реализацией антиагрегантного эффекта [12]. Данные суждения могут объяснить подавление агрегационной активности тромбоцитов при индукции адреналином в нашем исследовании.

Тромбоциты являются метаболически активными клетками, продуцирующими большое количество различных провоспалительных и протромботических медиаторов. Система CD40/CD40L связана как с протромботическими, так и с провоспалительными эффектами. Мембраносвязанная форма CD40L высоко экспрессируется в основном активированными тромбоцитами, поэтому растворимую форму лиганда CD40 рассматривают как маркер активации тромбоцитов и патологических процессов, связанных именно с повышением активности системы тромбообразования. В нашем исследовании отмечено повышение концентрации растворимого CD40 лиганда у пациентов с тромботическими осложнениями и ТЭО в анамнезе.

Возможности антикоагулянтов в реализации профилактики ТЭО продемонстрированы многократно. Вместе с тем в сравнении с плацебо и антиагреганты продемонстрировали эффективность в профилактике ТЭО [13]. Метаанализ шести основных рандомизированных исследований показал убедительные возможности аспирина в снижении риска инсульта в сравнении с плацебо (на 22%) как в первичной, так и во вторичной профилактике с вариабельностью дозы от 50 до 1200 мг/день [14]. Возможности комбинированной антитромбоцитарной терапии в снижении риска сосудистых событий в исследовании NASPEAF превзошли таковые при монотерапии антикоагулянтами [15]. Важно, что приведенные исследования были направлены на анализ риска возникновения конечной точки (инсульт), и не учитывали частоту разви-

тия тромбозов как таковых, что фактически не отражает полную картину фармакологических эффектов антитромбоцитарной терапии.

Полученные нами результаты полного исследования агрегации тромбоцитов позволяют подвести следующий итог: во-первых, у пациентов в группе с имеющимися тромбозами и группе с анамнезом ТЭО выявляются изменения показателей в виде увеличения спонтанной агрегации; во-вторых, отмечается снижение стимулированной агрегации, АДФ и адреналином агрегации у пациентов с ФП в обеих группах; в третьих, у пациентов с тромботическими осложнениями и ТЭО в анамнезе отмечено увеличение биомаркера тромбообразования – растворимого CD40L. Важно, что оцениваемые параметры не поддаются в полной мере коррекции антикоагулянтами, что сохраняет потенциально высокий риск протромботического статуса пациентов, в частности, в группах лиц с высоким баллом по шкале ТЭО. Согласно полученным результатам, очевидно, что разработка перечня дополнительных маркеров, которыми должны служить и показатели агрегационной способности тромбоцитов, позволит повысить надежность стратификации риска тромботических осложнений и ТЭО у пациентов с ФП и персонализировано подойти к выбору терапии, а в отдельных случаях рассмотреть комбинацию антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

Заключение

Спонтанная агрегационная способность тромбоцитов увеличена как у пациентов с перенесенными ТЭО, так и у пациентов с вновь диагностированными тромбозами на фоне «неклапанной» ФП. Различий в степени агрегации тромбоцитов между группами с ранее перенесенными ТЭО и вновь выявленными тромбозами не выявлено, при этом показатели стимулированной агрегации тромбоцитов у пациентов с перенесенными ТЭО и диагностированными тромбозами на фоне «неклапанной» ФП значимо ниже таковых в группе контроля.

Литература / References

- January C.T., Wann S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C.Jr. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071–2104. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000040.
- Соколова А.А., Кудрявцева А.А., Костокова Н.В., Заикина М.П., Гебекова З.А., Напалков Д.А. и др. Риск венозных тромбоэмболических осложнений у больных мерцательной аритмией: систематический обзор и метаанализ. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(3):236–241.
- Sokolova A.A., Kudriavtseva A.A., Kostokova N.V., Zaikina M.P., Gebekova Z.A., Napalkov D.A. et al. Risk of Venous Thromboembolic Complications in Patients with Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-analysis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(3):236–241. (In Russ., in Eng.). DOI: 10.20996/1819-6446-2022-06-02.
- Feng D., D'Agostino R.B., Silberschatz H., Lipinska I., Massaro J., Levy D. et al. Hemostatic state and atrial fibrillation (The Framingham Offspring Study). *Am. J. Cardiol*. 2001;87(2):168–171. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01310-2.
- Lip G.Y. The prothrombotic state in atrial fibrillation: new insights, more questions, and clear answers needed. *Am. Heart J*. 2000;140:348–350. DOI: 10.1067/mhj.2000.108521.
- Li-Saw-Hee F.L., Blann A.D., Lip G.Y. Effects of fixed low-dose warfarin, aspirin-warfarin combination therapy, and dose-adjusted warfarin on thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Stroke*. 2000;31(4):828–833. DOI: 10.1161/01.str.31.4.828.
- Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M., Carnethon M., Dai S., De Simone G. et al. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2010;121(7):e46–e215. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667.
- Makowski M., Smorag I., Makowska J., Bissinger A., Grycewicz T., Paśnik J. et al. Platelet reactivity and mean platelet volume as risk markers of thrombogenesis in atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol*. 2017;235:1–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.023.
- Akar J.G., Jeske W., Wilber D.J. Acute onset human atrial fibrillation is associated with local cardiac platelet activation and endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;51(18):1790–1793. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.083.
- Огуркова О.Н., Сулова Т.Е., Баталов Р.Е. Исследование спонтанной и стимулированной агрегации тромбоцитов у пациентов с разными типами фибрилляции предсердий. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021;66(1):35–41.
- Ogurkova O.N., Suslova T.E., Batalov R.E. The study of spontaneous and stimulated platelet aggregation in patients with different types of atrial fibrillation. *Klin. Lab. Diagn*. 2021;66(1):35–41. (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-35-41.
- Choi J.H., Cha J.K., Huh J.T. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation might contribute to poor outcomes in atrial fibrillation-related ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2014;23(3):e215–e220. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.011.
- Minamino T., Kitakaze M., Sato H., Asanuma H., Funaya H., Koretsune Y. et al. Plasma levels of nitrite/nitrate and platelet cGMP levels are decreased in patients with atrial fibrillation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1997;17(11):3191–3195. DOI: 10.1161/01.atv.17.11.3191.
- Закирова А.Н., Зарудий Ф.С., Гарифуллин Б.Н. Бета-адреноблокаторы и агрегация тромбоцитов. *Карведилол. Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;4(2):81–84.
- Zakirova A.N., Zarudij F.S., Garifullin B.N. Beta-adrenoblockers and

- platelet aggregation. Carvedilol. *Rational. Pharmacotherapy in Cardiology*. 2008;4(2):81–84. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2008-4-2-81-84.
13. Hart R.G., Halperin J.L. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke*. 2001;32(3):803–808. DOI: 10.1161/01.str.32.3.803.
14. Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis.

Информация о вкладе авторов

Ситкова Е.С. – набор клинического материала, ведение и анализ базы данных, написание статьи.
Драгунова М.А. – набор клинического материала, ведение и анализ базы данных.
Огуркова О.Н. – лабораторный анализ материала, ведение базы данных.
Сморгон А.В. – выполнение ультразвуковых методик исследования.
Московских Т.В. – подготовка и редакция статьи по требованиям, документации для журнала.
Баталов Р.Е. – утверждение концепции и дизайна исследования.
Суслова Т.Е. – утверждение статьи и консультирование по лабораторным показателям.

Сведения об авторах

Ситкова Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0988-3642.
E-mail: chekrzhova@mail.ru.

Драгунова Марина Александровна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7264-9904.
E-mail: kirsay@yandex.ru.

Огуркова Оксана Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8397-0296.
E-mail: oon@cardio-tomsk.ru.

Сморгон Андрей Владимирович, младший научный сотрудник, лаборатория функциональной и ультразвуковой диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6531-7223.
E-mail: sav@cardio-tomsk.ru.

Московских Татьяна Валерьевна, младший научный сотрудник, лаборатория высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8689-8493.
E-mail: moskovskih_tanya@mail.ru.

Баталов Роман Ефимович, д-р мед. наук, руководитель лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1415-3932.
E-mail: romancer@cardio-tomsk.ru.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, заведующий отделением клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9645-6720.
E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Ситкова Екатерина Сергеевна, e-mail: chekrzhova@mail.ru.

- Ann Intern Med 1999;131(7):492–501. DOI: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00003.
15. Pérez-Gómez F., Alegría E., Berjón J., Iriarte J.A., Zumalde J. et al.; NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(8):1557–1566. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.084.

Information on author contributions

Sitkova E.S. – clinical material collection, database maintenance and analysis, article writing.
Dragunova M.A. – clinical material collection, database maintenance and analysis.
Ogurkova O.N. – laboratory material collection, database maintenance and analysis.
Smorgon A.V. – performing ultrasound research techniques.
Moskovskikh T.V. – preparation and editing of articles according to requirements, documentation for the journal.
Batalov R.E. – approval of the study concept and design.
Suslova T.E. – approval of the article and consultation on laboratory parameters.

Information about the authors

Ekaterina S. Sitkova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of High Technology of Diagnostic and Treatment of Heart Arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-0988-3642.
E-mail: chekrzhova@mail.ru.

Marina A. Dragunova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of High Technology of Diagnostic and Treatment of Heart Arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-7264-9904.
E-mail: kirsay@yandex.ru.

Oksana N. Ogurkova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-8397-0296.
E-mail: oon@cardio-tomsk.ru.

Andrey V. Smorgon, Junior Research Scientist, Laboratory of Functional and Ultrasound Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-6531-7223.
E-mail: sav@cardio-tomsk.ru.

Tatiana V. Moskovskikh, Junior Research Scientist, Laboratory of High Technology of Diagnostic and Treatment of Heart Arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-8689-8493.
E-mail: moskovskih_tanya@mail.ru.

Roman E. Batalov, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of High Technology of Diagnostic and Treatment of Heart Arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1415-3932.
E-mail: romancer@cardio-tomsk.ru.

Tatiana E. Suslova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-9645-6720.
E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Ekaterina S. Sitkova, e-mail: chekrzhova@mail.ru.

Received October 12, 2023

Поступила 12.10.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659>
УДК 616.155.3-008.1: 616.23/24-002.2

Экспрессия каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) на лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких

Д.Е. Наумов, И.Ю. Сугайло, О.О. Котова, Д.А. Гассан, Я.Г. Горчакова,
Е.Г. Шелудько

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
675000, Российская Федерация, Благовещенск, ул. Калинина, 22

Аннотация

Известно, что каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) являются рецепторами активных форм кислорода и компонентов сигаретного дыма и потому могут быть вовлечены в патогенез хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Цель исследования: изучить экспрессию каналов TRPV1, TRPV4, TRPM8 и TRPA1 на лейкоцитах периферической крови больных ХОБЛ и здоровых лиц, а также установить ее возможные взаимосвязи с воспалительными маркерами и показателями функции внешнего дыхания.

Материал и методы. Обследованы 23 больных ХОБЛ различной тяжести и 17 лиц без бронхиальной обструкции. Экспрессию каналов TRP на моноцитах, лимфоцитах и гранулоцитах определяли методом непрямой проточной цитометрии. Концентрации цитокинов в плазме крови измеряли с помощью мультиплексного анализа. Показатели вентиляционной функции легких оценивали методом спирометрии.

Результаты. Моноциты больных ХОБЛ отличались повышенной экспрессией каналов TRPV1 (98,8 (97,6; 99,6)% против 97,8 (96,3; 98,6)%, $p = 0,03$) и TRPA1 (99,2 (98,7; 99,8)% против 95,1 (94,2; 98,4)%, $p = 0,003$). Кроме того, ХОБЛ была ассоциирована с увеличением соотношения экспрессии TRPV4 / TRPM8 на моноцитах (0,66 (0,51; 0,90) против 0,27 (0,12; 0,70), $p = 0,02$) и гранулоцитах (0,97 (0,86; 0,92) против 0,29 (0,06; 0,89), $p = 0,003$). Экспрессия TRPV4 на моноцитах демонстрировала корреляции с уровнем CXCL10 ($\rho = 0,55$, $p = 0,01$), а для TRPM8 были обнаружены обратные взаимосвязи с концентрациями IL-6 ($\rho = -0,56$; $p = 0,02$) и IL-10 ($\rho = -0,55$; $p = 0,02$). Мы не нашли ассоциаций экспрессии TRP каналов с показателями вентиляционной функции легких.

Заключение. Повышенная экспрессия TRPV1 и TRPA1, а также увеличенное соотношение TRPV4 / TRPM8 на моноцитах периферической крови больных ХОБЛ могут свидетельствовать о вкладе данных рецепторов в провоспалительную активацию клеток и указывают на возможные перспективы фармакологической модуляции TRP каналов с целью терапии заболевания.

Ключевые слова:	лейкоциты, TRP каналы, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная обструкция, воспаление, проточная цитометрия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках программы фундаментальных исследований Министерства науки и высшего образования РФ (FGWF-2022-0005).
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (протокол № 140 от 16.12.2021 г.). Все участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Экспрессия каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) на лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):125–132. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659 .

Expression of transient receptor potential channels on peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Denis E. Naumov, Ivana Yu. Sugaylo, Olesya O. Kotova, Dina A. Gassan,
Yana G. Gorchakova, Elizaveta G. Sheludko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,
22, Kalinina str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Abstract

It is known that transient receptor potential (TRP) channels are receptors for reactive oxygen species and components of cigarette smoke, and therefore may be involved in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Aim: To investigate the expression of TRPV1, TRPV4, TRPM8 and TRPA1 channels on peripheral blood leukocytes of COPD patients and healthy individuals and to establish its possible relationships with inflammatory markers and lung function parameters.

Methodology and Research Methods. 23 patients with COPD of varying severity and 17 individuals without bronchial obstruction were examined. The expression of TRP channels on monocytes, lymphocytes and granulocytes was determined by indirect flow cytometry. Plasma concentrations of cytokines were measured in a multiplex assay. Lung function parameters were assessed by spirometry.

Results. Monocytes from COPD patients were characterized by increased expression of TRPV1 (98.8 (97.6; 99.6)% vs. 97.8 (96.3; 98.6)%, $p = 0.03$) and TRPA1 (99.2 (98.7; 99.8)% vs. 95.1 (94.2; 98.4)%, $p = 0.003$). In addition, COPD was associated with an increased ratio of TRPV4/TRPM8 expression on monocytes (0.66 (0.51, 0.90) vs. 0.27 (0.12, 0.70), $p = 0.02$) and granulocytes (0.97 (0.86; 0.92) vs. 0.29 (0.06; 0.89), $p = 0.003$). TRPV4 expression on monocytes showed correlation with CXCL10 level ($\rho = 0.55$, $p = 0.01$), and for TRPM8 inverse relationships were found with the concentrations of IL-6 ($\rho = -0.56$, $p = 0.02$) and IL-10 ($\rho = -0.55$, $p = 0.02$). We did not find any associations between the expression of TRP channels and lung function parameters.

Conclusion. Increased expression of TRPV1 and TRPA1, as well as an increased TRPV4/TRPM8 ratio on peripheral blood monocytes of COPD patients may indicate the contribution of these receptors to the proinflammatory activation of the cells and indicate possible prospects of TRP channels pharmacological modulation for the purpose of the disease therapy.

Keywords:	leukocytes, TRP channels, COPD, bronchial obstruction, inflammation, flow cytometry.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the Program for Basic Research (FGWF-2022-0005).
Adherence to ethical standards:	the study was approved by the Biomedical Ethics Committee of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (approval No. 140; December 16, 2021). All participants signed informed consent to participate in the study.
For citation:	Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G.. Expression of transient receptor potential (TRP) channels on peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):125–132. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659 .

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – частое заболевание, которое входит в число лидирующих причин смертности и вносит существенный вклад в социально-экономическое бремя хронической респираторной патологии. Имея глобальную распространенность 10,3 (8,2–12,8)%, в том числе среди некурящих, в настоящее время ХОБЛ ассоциирована с 3 млн смертей ежегодно. При этом, согласно прогнозам, к 2060 г. смертность от ХОБЛ возрастет до 5,4 млн случаев в год [1]. По данным

анализа 2016 г., экономические потери от ХОБЛ в России составили более 170 млрд рублей или 0,2% внутреннего валового продукта [2].

Считается, что важнейшим патогенетическим компонентом ХОБЛ является оксидативный стресс, приводящий к повреждению ДНК, белков и в итоге к ускоренному клеточному старению. Причинами этого могут служить как непосредственное поступление компонентов сигаретного дыма (в том числе, АФК и азота) из легких в системный кровоток, так и опосредованная индукция АФК провоспалительными медиаторами (TNF- α , IL-1 β , IL-6) или

продуктами перекисного окисления липидов, которые образуются в эпителиальных клетках и лейкоцитах респираторного тракта в результате первичного контакта с дымом и пылевыми частицами. Несмотря на центральную роль оксидативного стресса при ХОБЛ, применяемые в настоящее время способы его фармакологической коррекции недостаточно эффективны. По данным метаанализа, такой широко используемый антиоксидант, как N-ацетилцистеин, не снижает частоту обострений, не приводит к замедлению прогрессирования ХОБЛ и улучшению качества жизни пациентов, а также не увеличивает уровень эндогенного антиоксиданта – глутатиона [3]. По данной причине актуальным остается дальнейшее изучение механизмов патогенеза заболевания и поиск дополнительных способов контроля уровня оксидативного стресса.

Сенсорами оксидативного стресса в организме могут служить различные белки, в том числе киназы, факторы транскрипции и ионные каналы. К числу последних относятся каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP), некоторые из которых способны активироваться АФК, оксидом азота и электрофильными соединениями, в том числе образующимися эндогенно в результате перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот. Семейство TRP у млекопитающих представлено 28 белками и насчитывает 6 подсемейств: канонические (TRPC), ваниллоидные (TRPV), меластатиновые (TRPM), полицистиновые (TRPP), муколипиновые (TRPML) и анкириновые (TRPA). Как было показано, активация большинства редокс-чувствительных TRP каналов АФК или азота осуществляется за счет окисления либо нитрозилирования цистеиновых остатков в составе соответствующего белка. Наиболее часто упоминаемыми рецепторами TRP, для которых была установлена возможность активации под действием АФК и азота, являются TRPV1, TRPA1, TRPM2, TRPM8, TRPC5, TRPV4 [4]. Примечательно, что эти же каналы чувствительны к пылевым частицам и компонентам сигаретного дыма – основным этиологическим факторам ХОБЛ, что подтверждает вероятное участие данных белков в развитии заболевания. В совокупности каналы TRP способны регулировать широкий спектр биологических процессов в различных клетках: влиять на продукцию медиаторов воспаления и АФК, оказывать эффект на пролиферацию и апоптоз, стимулировать секрецию бокаловидных клеток и сокращение гладкой мускулатуры, изменять проницаемость эпителиального барьера в дыхательных путях [5].

Известно, что TRP экспрессированы в лейкоцитах периферической крови, однако детального анализа экспрессии на уровне белка в зависимости от субпопуляции клеток не проводилось. Кроме того, несмотря на потенциальную патогенетическую значимость, остаются неизученными особенности экспрессии TRP на лейкоцитах больных ХОБЛ.

Цель настоящего исследования: изучить экспрессию каналов TRPV1, TRPV4, TRPM8 и TRPA1 на лейкоцитах периферической крови больных ХОБЛ и здоровых лиц, а также установить ее возможные взаимосвязи с воспалительными маркерами и показателями функции внешнего дыхания.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием лю-

дей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом № 200н от 01.04.2016 МЗ РФ, и одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике (протокол №140 от 16.12.2021 г.). Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

На базе клинично-диагностического отделения ДНЦ ФПД были обследованы 23 больных ХОБЛ вне обострения (возраст $60,8 \pm 1,64$ лет) и 17 лиц группы контроля, в том числе 8 курильщиков без бронхиальной обструкции (возраст $56,0 \pm 3,55$ лет) и 9 здоровых, никогда не куривших добровольцев (возраст $50,7 \pm 3,18$ лет). Критериями включения в основную группу были верифицированный диагноз ХОБЛ, индекс курения не менее 10 пачка-лет, мужской пол, возраст от 40 до 80 лет. В группу контроля были включены лица мужского пола от 40 до 80 лет, в том числе с индексом курения не менее 10 пачка-лет, не имевшие признаков бронхиальной обструкции по данным спирометрии. Из исследования исключались лица, имевшие эндокринные, онкологические, инфекционные заболевания, а также прочую респираторную патологию, кроме ХОБЛ и хронического необструктивного бронхита (у курильщиков).

Среди больных ХОБЛ индекс курения составлял 40,0 (30,0; 60,0) пачка-лет, а среди курильщиков, не имевших бронхиальной обструкции, – 31,5 (23,5; 35,0) пачка-лет ($p = 0,07$). В структуре ХОБЛ преобладали пациенты с тяжелой (GOLD III) бронхиальной обструкцией (65%), реже встречались больные с легкой и средней обструкцией (GOLD I–II, 26%) либо крайне тяжелым течением заболевания (GOLD IV, 9%).

Образцы венозной крови собирали в пробирки с ЭДТА. Экспрессию каналов TRPV1, TRPV4, TRPM8 и TRPA1 определяли в лейкоцитах после лизиса эритроцитов реагентом BD Pharm Lyse (BD Biosciences, США) методом непрямой проточной цитометрии. Клетки выдерживали в течение 30 мин в фосфатно-солевом буфере, содержащем 3% параформальдегида и 0,5% сапонина при 4 °C, отмывали 0,5% сапонином и добавляли первичные поликлональные антитела к TRPV1, TRPV4, TRPM8, TRPA1 (Alomone Labs, Израиль) либо изотипические антитела. Клетки инкубировали с первичными антителами 30 мин при 4 °C, после чего однократно отмывали 0,5% сапонином, вносили вторичные антитела, конъюгированные с Alexa Fluor 647 (Abcam, Великобритания) и выдерживали еще 30 мин при 4 °C. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре FACSCantoII (BD Biosciences, США), гейтируя популяции моноцитов, лимфоцитов и гранулоцитов на графиках прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеяния. Величину экспрессии каналов TRP определяли по сравнению с изотипическим контролем и выражали в виде процента положительно окрашенных клеток.

Концентрации цитокинов IL-4, IL-2, CXCL10, IL-1 β , TNF- α , MCP-1, IL-17A, IL-6, IL-10, IFN- γ , IL-12p70, IL-8, TGF- β 1 определяли в плазме крови коммерческими наборами LEGENDplex (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре FACSCantoII (BD Biosciences, США).

Оценку показателей вентиляционной функции легких проводили с помощью спирометрии форсированного выдоха на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария). На фоне действия бронхолитика (сальбутамол 400 мкг) определяли значения объема фор-

сированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), соотношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), пиковую объемную скорость (ПОС), Максимальную объемную скорость на уровнях 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅), 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅), а также среднюю объемную скорость (СОС₂₅₋₇₅) в процентах от должных величин.

Статистический анализ выполняли в программном пакете STATISTICA 12.0 (StatSoft, Inc., США). Количественные данные представлены в виде *Me* (*Q*₁; *Q*₃) – медиана и межквартильный интервал. Значимость межгрупповых различий для количественных переменных определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ выполняли с помощью коэффициента ранговой корреляции *r* Спирмена. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Результаты

Уровни экспрессии всех четырех TRP каналов были тесно взаимосвязаны между собой, о чем свидетельствовали высокосвязанные прямые корреляционные связи, которые наблюдались как при изолированном анализе в моноцитах, лимфоцитах и гранулоцитах, так и между клетками различных типов (табл. 1).

Таблица 1. Корреляции между уровнями экспрессии каналов TRP на моноцитах обследованных лиц

Table 1. Correlations between the expression levels of the TRP channels on monocytes of the studied subjects

Канал TRP TRP channel	TRPV4	TRPM8	TRPA1
TRPV1	$\rho = 0,73;$ $p < 0,001$	$\rho = 0,63;$ $p < 0,001$	$\rho = 0,68;$ $p < 0,001$
TRPV4	–	$\rho = 0,71;$ $p < 0,001$	$\rho = 0,81$ $p < 0,001$
TRPM8	–	–	$\rho = 0,69$ $p < 0,001$

Note: TRP - transient receptor potential.

При сравнении экспрессии каналов TRP между больными ХОБЛ и группой контроля было обнаружено, что клетки больных лиц, преимущественно моноциты, отличаются повышенной экспрессией всех TRP белков. Значимые различия показателей экспрессии были обнаружены для TRPV1 и TRPA1 на моноцитах (табл. 2). Экспрессия каналов TRP на лейкоцитах периферической крови курильщиков без бронхиальной обструкции и здоровых некурящих лиц значимо не отличалась. Кроме того, экспрессия не зависела от индекса курения как в группе больных ХОБЛ, так и среди курильщиков группы контроля.

Таблица 2. Экспрессия каналов TRP на лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких и лиц без бронхиальной обструкции

Table 2. Expression of TRP channels on peripheral blood leukocytes of chronic obstructive pulmonary disease patients and individuals without bronchial obstruction

Канал TRP TRP channel	Больные ХОБЛ COPD patients	Лица без бронхиальной обструкции Individuals without bronchial obstruction	<i>p</i>
TRPV1 _{мон*} %	98,8 (97,6; 99,6)	97,8 (96,3; 98,6)	0,03
TRPV4 _{мон*} %	46,4 (20,8; 70,5)	11,3 (5,3; 68,1)	0,14
TRPM8 _{мон*} %	94,1 (88,0; 96,8)	88,9 (28,8; 97,3)	0,37
TRPA1 _{мон*} %	99,2 (98,7; 99,8)	95,1 (94,2; 98,4)	0,003
TRPV1 _{лимф*} %	98,1 (90,6; 99,1)	97,5 (93,2; 98,7)	0,68
TRPV4 _{лимф*} %	10,4 (5,0; 24,9)	2,6 (0,9; 24,9)	0,14
TRPM8 _{лимф*} %	81,6 (70,4; 90,8)	89,4 (23,7; 90,2)	0,65
TRPA1 _{лимф*} %	98,6 (93,7; 99,5)	93,7 (83,0; 97,5)	0,10
TRPV1 _{гран*} %	97,1 (92,9; 98,3)	98,4 (95,1; 98,7)	0,21
TRPV4 _{гран*} %	85,3 (49,9; 87,4)	24,0 (5,6; 86,7)	0,16
TRPM8 _{гран*} %	89,2 (83,2; 95,0)	93,9 (91,4; 95,7)	0,45
TRPA1 _{гран*} %	97,1 (95,1; 98,9)	96,2 (72,6; 98,9)	0,29

Примечание: ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких.

Note: TRP - transient receptor potential, COPD - chronic obstructive pulmonary disease.

Больные ХОБЛ отличались от лиц контрольной группы достоверным увеличением уровней IL-1 β , IL-17A, IL-10, IL-12p70 и IL-8 в плазме крови (рис. 1). Отличий в концентрациях цитокинов между курящими лицами без бронхиальной обструкции и никогда не курившими обнаружено не было.

Корреляционный анализ экспрессии каналов TRP и концентраций цитокинов в плазме больных ХОБЛ выявил ряд значимых взаимосвязей (табл. 3).

В целом можно заметить, что корреляции экспрессии TRPV1 и TRPV4 с уровнями цитокинов в плазме больных ХОБЛ были преимущественно положительными, а для TRPA1 и в особенности для TRPM8 – преимущественно отрицательными (рис. 2).

Мы не нашли значимых корреляций между экспрес-

сией каналов TRP и концентрациями цитокинов в плазме крови лиц контрольной группы.

Учитывая выявленный «антагонизм» каналов TRPV1 и TRPV4 по отношению к TRPM8 и TRPA1, был проведен сравнительный анализ соотношений их экспрессии в различных сочетаниях и установлено, что отношение TRPV4/TRPM8 наилучшим образом отличает больных ХОБЛ от лиц группы контроля, несмотря на то, что значимых индивидуальных особенностей экспрессии данных каналов при ХОБЛ в ходе первичного анализа обнаружено не было. Наличие заболевания было ассоциировано с более высоким отношением TRPV4 / TRPM8 на моноцитах (0,66 (0,51; 0,90) против 0,27 (0,12; 0,70), $p = 0,02$) и гранулоцитах (0,97 (0,86; 0,92) против 0,29 (0,06; 0,89), $p = 0,003$), но не на лимфоцитах.

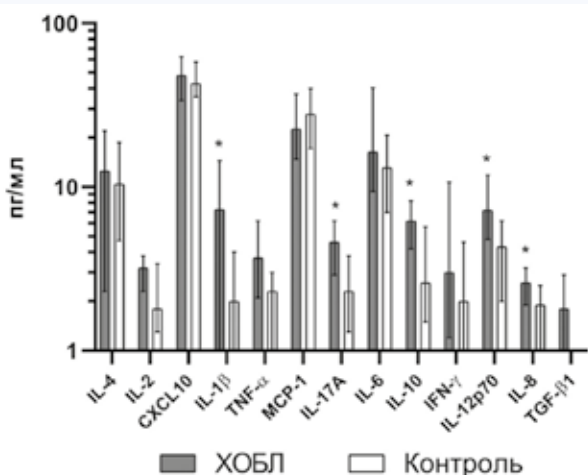


Рис. 1. Концентрации цитокинов в плазме крови больных хронической обструктивной болезнью легких и лиц контрольной группы
Примечание: * – $p < 0,05$, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких.

Fig. 1. Cytokines concentrations in the blood plasma of chronic obstructive pulmonary disease patients and individuals in the control group
Note: * – $p < 0.05$.

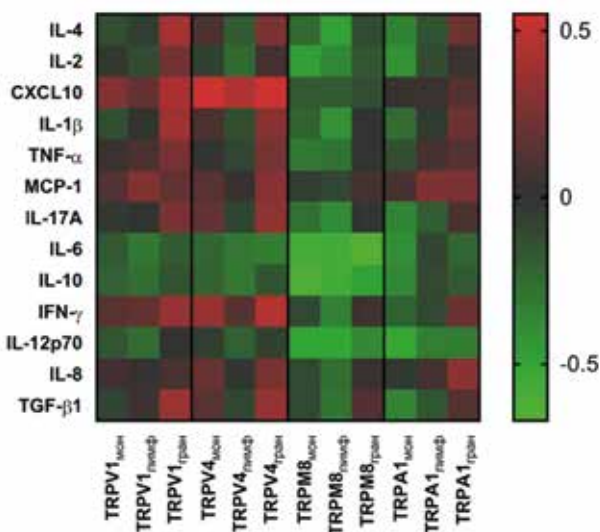


Рис. 2. Матрица корреляций экспрессии каналов TRP в субпопуляциях лейкоцитов периферической крови и уровнями цитокинов в плазме крови больных хронической обструктивной болезнью легких

Примечание: яркость каждой ячейки отражает величину коэффициента корреляции ρ Спирмена, при этом прямые корреляции обозначены красным цветом, а обратные – зеленым; соответствующая шкала приведена справа от изображения матрицы корреляций.

Fig. 2. Correlation matrix of TRP channels expression in peripheral blood leukocytes subpopulations and cytokines levels in the blood plasma of chronic obstructive pulmonary disease patients

Note: the brightness of each cell reflects the value of ρ Spearman's correlation coefficient, with direct correlations indicated in red and reverse correlations in green; the corresponding scale is shown to the right of the image of the correlation matrix.

Таблица 3. Корреляции экспрессии каналов TRP на лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких с уровнями цитокинов

Table 3. Correlations of TRP channel expression on peripheral blood leukocytes of chronic obstructive pulmonary disease patients with cytokine levels

	Моноциты	Лимфоциты	Гранулоциты
TRPV1	–	–	CXCL10 ($\rho = 0,43$; $p = 0,07$)
TRPV4	CXCL10 ($\rho = 0,55$; $p = 0,01$)	CXCL10 ($\rho = 0,44$; $p = 0,06$)	CXCL10 ($\rho = 0,55$; $p = 0,01$) IFN- γ ($\rho = 0,46$; $p = 0,05$)
TRPM8	IL-2 ($\rho = -0,47$; $p = 0,06$) IL-6 ($\rho = -0,57$; $p = 0,02$) IL-10 ($\rho = -0,62$; $p = 0,009$) IL-12p70 ($\rho = -0,50$; $p = 0,04$)	IL-4 ($\rho = -0,48$; $p = 0,05$) IL-6 ($\rho = -0,56$; $p = 0,02$) IL-10 ($\rho = -0,55$; $p = 0,02$) IL-12p70 ($\rho = -0,50$; $p = 0,04$)	IL-6 ($\rho = -0,67$; $p = 0,004$) IL-10 ($\rho = -0,49$; $p = 0,05$)
TRPA1	IL-12p70 ($\rho = -0,52$; $p = 0,04$)	--	--

Note: TRP - transient receptor potential.

Больные ХОБЛ отличались от лиц контрольной группы ожидаемо сниженными значениями бронхиальной проходимости (ОФВ₁ 42,5 (34,5; 58,5) против 95,0 (74,0; 103,5)%, $p < 0,001$; ОФВ₁ / ФЖЕЛ 46,9 (43,1; 57,2) против 79,0 (70,9; 83,9)%, $p < 0,001$). При этом ни у больных ХОБЛ, ни среди лиц группы контроля экспрессия каналов TRP на лейкоцитах периферической крови не была достоверно взаимосвязана с показателями вентиляционной функции легких.

Обсуждение

В проведенном исследовании мы впервые представили комплексную характеристику экспрессии каналов TRP, наиболее релевантных для патогенеза ХОБЛ, на лейкоцитах периферической крови, в том числе на моноцитах, лимфоцитах и гранулоцитах. Выполненный нами сравнительный анализ позволил определить, что лейкоциты периферической крови лиц контрольной группы и больных ХОБЛ экспрессируют переменные количества катионных каналов TRPV1, TRPV4, TRPM8 и TRPA1. Мы установили, что каналы TRPV1 и TRPA1 экспрессировались более чем 90% клеток, что существенно выше значений, прежде определенных для альвеолярных макрофагов, в которых уровни экспрессии TRP каналов были существенно ниже (до 20–30% клеток) [6].

Моноциты больных ХОБЛ отличались небольшим, но значимым увеличением экспрессии TRPV1 и TRPA1, при этом уровень TRPV4 и TRPM8 также был несколько увеличен, хотя различия с группой контроля не достигали статистической значимости. Мы не зафиксировали достоверных различий в экспрессии каналов TRP на лимфоцитах и гранулоцитах. Несмотря на это, было обнаружено, что моноциты и гранулоциты больных ХОБЛ характеризуются увеличенным соотношением экспрессии TRPV4 к TRPM8, что можно предварительно трактовать

вать как признак провоспалительной активации клеток, учитывая прямую и обратную взаимосвязь экспрессии TRPV4 и TRPM8 соответственно с концентрациями цитокинов плазмы крови.

Основываясь на имеющихся сведениях, можно однозначно утверждать важную роль TRPV1 в патогенезе ХОБЛ. Ранее повышенная экспрессия данного канала была найдена на альвеолярных макрофагах [6], а также в тотальном гомогенате легких больных ХОБЛ и в эпителии дыхательных путей у больных бронхиальной астмой [7]. Экспериментальные данные указывают на стимулирующий эффект канала TRPV1 на различные лейкоциты. Установлено, что агонист TRPV1 капсаицин в дозах менее 125 мкМ увеличивал выброс IL-6 и TNF- α в клеточной линии моноцитов THP-1 под действием липополисахаридов. В то же время стимулированная фитогемагглютинином секреция IL-1 β , TNF- α , MCP-1 и IL-6 снижалась в присутствии капсаицина. Однако данный эффект, по мнению авторов, может быть опосредован не TRPV1, а другими механизмами [8]. Ингибирование лимфоцитарных TRPV1 приводит к сниженной экспрессии маркеров CD25 и CD69 на Т-клетках, стимулированных антителами к CD3 и CD28, что говорит о его участии в TCR-опосредованной активации. Кроме того, блокада TRPV1 снижает стимулированную продукцию цитокинов IL-2 и IFN- γ и TNF [9]. В нейтрофилах активация TRPV1 также обладает стимулирующим эффектом, поскольку увеличивает секрецию CXCL8 и продукцию АФК [10].

Аналогичное влияние на функциональную активность клеток было установлено и для канала TRPA1. В моноцитах активация TRPA1 увеличивала продукцию TNF- α , но снижала синтез IL-10, а фармакологическая блокада канала имела противоположный эффект [11]. Стимулирующий эффект TRPA1 был отмечен и на лимфоцитах. При этом нокаут TRPA1 сопровождался снижением продукции цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-17A, IL-22, RANTES [12]. Экспериментальные данные указывают на то, что TRPA1 может участвовать в активации нейтрофилов. Нокаут гена сопровождался снижением уровня нейтрофильной миелопероксидазы [13].

Данные о функции TRPV4 на моноцитах немногочисленны и противоречивы. С одной стороны, показано, что активация канала сопровождается фосфорилированием и активацией eNOS [14], с другой, – подавляет сигналинг NF κ B, снижает продукцию IL-1 β и блокирует дифференцировку в M1 макрофаги *in vitro* [15]. В нашем исследовании обращает на себя внимание прямая связь TRPV4 с измеренными концентрациями CXCL10 и IFN- γ , которая была характерна для всех субпопуляций лейкоцитов, что, вероятно, характеризует ассоциацию с Th1 воспалением. При этом ранее мы также установили, что среди прочих каналов TRP именно экспрессия TRPV4 на альвеолярных макрофагах демонстрировала прямую корреляцию с концентрацией ряда цитокинов мокроты, в том числе CXCL10 и IFN- γ . Кроме того, апрегуляция TRPV4 на макрофагах служила отличительной чертой фенотипа ХОБЛ с быстрым прогрессированием бронхиальной обструкции [16]. Эффект TRPV4 на лимфоцитах, по-видимому, полностью аналогичен наблюдаемому для TRPV1 и заключается в активации клеток и продукции провоспалительных цитокинов [9]. Известно, что TRPV4 имеет активирующее влияние на нейтрофильные гранулоциты, опосредуя увеличение продукции АФК, а также способность адгезии и хемотаксису клеток [17].

Наблюдаемые нами обратные корреляции уровня цитокинов с экспрессией TRPM8 *in vivo* находят экспериментальное подтверждение в работе E. Hornsby и соавт. [18]. Авторы отмечали, что блокирование TRPM8 на моноцитах *in vitro* увеличивает выживаемость клеток, повышает экспрессию CD14 и продукцию TNF- α в ответ на стимуляцию липополисахаридами, но нарушает дифференцировку моноцитов в макрофаги. Данные о роли TRPM8 на лимфоцитах противоречивы. В то время как некоторые исследователи сообщают об ингибирующем эффекте ментола на пролиферацию клеток, продукцию IFN- γ и экспрессию факторов транскрипции T-bet и FOXP3 [19], другими, напротив, было установлено стимулирующее влияние TRPM8 на пролиферацию, экспрессию маркеров активации CD25 и CD69, а также продукцию TNF- α [20]. Возможно, различные результаты обусловлены выбором метода вспомогательной стимуляции Т-клеток: ингибирующий эффект TRPM8 был обнаружен на фоне стимуляции фитогемагглютинином или форбол-12-миристан-13-ацетатом и кальциевым ионофором, тогда как активирующее влияние было выявлено при стимуляции Т-клеточных рецепторов антителами к CD3 / CD28 или конкавалином А. В отличие от моноцитов и лимфоцитов экспрессия и функциональная роль TRPM8 на нейтрофильных гранулоцитах остаются неизученными.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о повышенной экспрессии TRPV1 и TRPA1 на моноцитах периферической крови больных ХОБЛ, что согласуется с литературными данными, указывающими на их провоспалительную активность. В то же время, несмотря на выявленные различия, следует обратить внимание на близкие величины экспрессии данных каналов среди больных и здоровых лиц, что может говорить об их ограниченной патофизиологической роли.

При том, что экспрессия TRPV4 и TRPM8 не имела существенных особенностей при ХОБЛ, данные каналы демонстрировали наибольшие взаимосвязи с уровнями маркеров воспаления в плазме крови, при этом активность TRPV4, по-видимому, является провоспалительной, тогда как TRPM8 отличается ингибирующими эффектами на системный воспалительный процесс. Мы также установили, что для больных ХОБЛ характерно более высокое отношение величин экспрессии TRPV4 к TRPM8 на моноцитах и гранулоцитах по сравнению с лицами группы контроля.

В настоящем исследовании не удалось обнаружить взаимосвязей между экспрессией каналов TRP и степенью вентиляционных нарушений при ХОБЛ. С одной стороны, это может объясняться ограниченной ролью лейкоцитов периферической крови по сравнению с лейкоцитами, персистирующими в респираторном тракте, в формировании бронхиальной обструкции. С другой стороны, более перспективным может оказаться поиск взаимосвязей экспрессии TRP с показателями бодиплетизмографии как более информативного метода, учитывающего степень гиперинфляции легких, либо оценка влияния уровней экспрессии на долгосрочную динамику нарушений вентиляционной функции легких.

Учитывая важную роль оксидативного стресса в патогенезе ХОБЛ, а также потенциальную способность некоторых TRP каналов закикливать процесс генерации АФК,

полученные результаты вносят вклад в формирование новых представлений о возможных молекулярных механизмах, поддерживающих перекисное окисление, воспалительную реакцию и способствующих прогрессированию заболевания.

Таким образом, таргетная модуляция активности каналов TRP на моноцитах может оказаться новым перспективным подходом к патогенетической терапии ХОБЛ, эффективно дополняя существующие методы лечения

с использованием ингаляционных бронхолитиков и глюкокортикоидов. Дальнейший прогресс в данном направлении может быть обеспечен изучением особенностей функционирования TRP каналов в условиях патологии, учитывая разрозненность и противоречивость имеющихся данных. Предстоит получить всеобъемлющую характеристику функциональной активности данных рецепторов *in vitro* и *in vivo*, в том числе с помощью транскриптомного и протеомного анализов.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease report; 2023. URL: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (20.09.2023).
2. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. *Пульмонология*. 2019;29(2):159–166. Kontsevaya A.V., Mukaneyeva D.K., Balanova Yu.A., Khudyakov M.B., Drapkina O.M. Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):159–166. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166.
3. Huang C., Kuo S., Lin L., Yang Y. The efficacy of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2023;17:17534666231158563. DOI: 10.1177/17534666231158563.
4. Sakaguchi R., Mori Y. Transient receptor potential (TRP) channels: Biosensors for redox environmental stimuli and cellular status. *Free Radic. Biol. Med.* 2020;146:36–44. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.10.415.
5. Milici A., Talavera K. TRP Channels as Cellular Targets of Particulate Matter. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(5):2783. DOI: 10.3390/ijms22052783.
6. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Мальцева Т.А. Сравнительная характеристика уровней экспрессии TRP каналов на макрофагах больных хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022;(85):37–46. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Y.G., Maltseva T.A. Comparative characteristics of TRP channels expression levels on the macrophages of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2022;(85):37–46. (In Russ.). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-37-46.
7. Kim J.H. The emerging role of TRPV1 in airway inflammation. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018;10(3):187–188. DOI: 10.4168/aair.2018.10.3.187.
8. Kunde D.A., Yingchoncharoen J., Jurković S., Geraghty D.P. TRPV1 mediates capsaicin-stimulated metabolic activity but not cell death or inhibition of interleukin-1 β release in human THP-1 monocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018;360:9–17. DOI: 10.1016/j.taap.2018.09.025.
9. Majhi R.K., Sahoo S.S., Yadav M., Pratheek B.M., Chattopadhyay S., Goswami C. Functional expression of TRPV channels in T-cells and their implications in immune regulation. *FEBS J.* 2015;282(14):2661–2681. DOI: 10.1111/febs.13306.
10. Andersen G., Kahlenberg K., Krautwurst D., Somoza V. [6]-Gingerol

- facilitates CXCL8 secretion and ROS production in primary human neutrophils by targeting the TRPV1 channel. *Mol. Nutr. Food Res.* 2023;67(4):e2200434. DOI: 10.1002/mnfr.202200434.
11. Billeter A.T., Galbraith N., Walker S., Lawson C., Gardner S.A., Sarojini H. et al. TRPA1 mediates the effects of hypothermia on the monocyte inflammatory response. *Surgery*. 2015;158(3):646–654. DOI: 10.1016/j.surg.2015.03.065.
12. Sahoo S.S., Majhi R.K., Tiwari A., Acharya T., Kumar P.S., Saha S. et al. Transient receptor potential ankyrin1 channel is endogenously expressed in T cells and is involved in immune functions. *Biosci. Rep.* 2019;39(9):BSR20191437. DOI: 10.1042/BSR20191437.
13. Horváth Á., Tékus V., Boros M., Pozsgai G., Botz B., Borbély É. et al. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) receptor is involved in chronic arthritis: *in vivo* study using TRPA1-deficient mice. *Arthritis Res. Ther.* 2016;18:6. DOI: 10.1186/s13075-015-0904-y.
14. Xu S., Liu B., Yin M., Koroleva M., Mastrangelo M., Ture S. et al. A novel TRPV4-specific agonist inhibits monocyte adhesion and atherosclerosis. *Oncotarget*. 2016;7(25):37622–37635. DOI: 10.18632/oncotarget.9376.
15. Atsumi Y., Toriyama M., Kato H., Nakamura M., Morita A., Takaishi M. et al. Anti-inflammatory role of TRPV4 in human macrophages. *Immunohorizons*. 2023;7(1):81–96. DOI: 10.4049/immunohorizons.2200100.
16. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Гассан Д.А., Котова О.О., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Особенности экспрессии TRP каналов и цитокиновый профиль мокроты у больных хронической обструктивной болезнью легких с прогрессирующей бронхиальной обструкцией. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022;1(86):24–32. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Gassan D.A., Kotova O.O., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G. Peculiarities of TRP channels expression and cytokine profile of sputum in patients with chronic obstructive pulmonary disease and progressive bronchial obstruction. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2022;1(86):24–32. (In Russ.). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-24-32.
17. Najder K., Musset B., Lindemann O., Bulk E., Schwab A., Fels B. The function of TRP channels in neutrophil granulocytes. *Pflügers Arch.* 2018;470(7):1017–1033. DOI: 10.1007/s00424-018-2146-8.
18. Hornsby E., King H.W., Peiris M., Buccafusca R., Lee W.J., Wing E.S. et al. The cation channel TRPM8 influences the differentiation and function of human monocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2022;112(3):365–381. DOI: 10.1002/JLB.1HI0421-181R.
19. Bayat M., Kalantar K., Aminghofran Z. Inhibition of interferon- γ production and T-bet expression by menthol treatment of human peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2019;41(2):267–276. DOI: 10.1080/08923973.2019.1588294.
20. Acharya T.K., Tiwari A., Majhi R.K., Goswami C. TRPM8 channel augments T-cell activation and proliferation. *Cell. Biol. Int.* 2021;45(1):198–210. DOI: 10.1002/cbin.11483.

Информация о вкладе авторов

Наумов Д.Е. – концепция исследования, написание черновика рукописи.

Сугайло И.Ю. – проточная цитометрия, написание черновика рукописи.

Котова О.О. – определение уровней цитокинов, статистический анализ.

Гассан Д.А. – статистический анализ, интерпретация результатов.

Горчакова Я.Г. – подготовка базы данных, статистический анализ.

Шелудько Е.Г. – формирование выборки обследуемых, получение биологических образцов, редактирование рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Naumov D.E. – study concept, writing the draft manuscript.

Sugaylo I.Yu. – flow cytometry, writing the draft manuscript.

Kotova O.O. – cytokine levels measurement, statistical analysis.

Gassan D.A. – statistical analysis, results interpretation.

Gorchakova Ya.G. – database preparation, statistical analysis.

Sheludko E.G. – a study sample forming, biological samples obtaining, the manuscript editing.

All authors gave final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for its accuracy and integrity.

Сведения об авторах

Наумов Денис Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией молекулярных и трансляционных исследований, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания. ORCID 0000-0003-3921-8755.

E-mail: denn1985@bk.ru.

Сугайло Ивана Юрьевна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания. ORCID 0000-0002-9170-1245.

E-mail: ivanka_888@mail.ru.

Котова Олеся Олеговна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания. ORCID 0000-0002-1984-2596.

E-mail: foxy_voxy_on@mail.ru.

Гассан Дина Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания. ORCID 0000-0003-3718-9962.

E-mail: dani-shi@mail.ru.

Горчакова Яна Геннадьевна, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания. ORCID 0000-0002-8819-2646.

E-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com.

Шелудько Елизавета Григорьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания. ORCID 0000-0001-6622-5198.

E-mail: liza.sheludko@mail.ru.

 **Наумов Денис Евгеньевич**, e-mail: denn1985@bk.ru.

Information about the authors

Denis E. Naumov, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration. ORCID 0000-0003-3921-8755.

E-mail: denn1985@bk.ru.

Ivana Yu. Sugaylo, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration. ORCID 0000-0002-9170-1245.

E-mail: ivanka_888@mail.ru.

Olesya O. Kotova, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration. ORCID 0000-0002-1984-2596.

E-mail: foxy_voxy_on@mail.ru.

Dina A. Gassan, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration. ORCID 0000-0003-3718-9962.


E-mail: dani-shi@mail.ru.

Yana G. Gorchakova, Research Assistant, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration. ORCID 0000-0002-8819-2646.

E-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com.

Elizaveta G. Sheludko, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration. ORCID 0000-0001-6622-5198.

E-mail: liza.sheludko@mail.ru.

 **Denis E. Naumov**, e-mail: denn1985@bk.ru.

Received October 9, 2023

Поступила 09.10.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-133-140>
УДК 616.12-008.313.3-089.819.1-089.168.6-053.2

Поиск предикторов неэффективности радиочастотной катетерной аблации идиопатических желудочковых нарушений ритма сердца у детей

К.А. Чуева, Р.Б. Татарский, Д.С. Лебедев, О.А. Кофейникова,
Т.С. Ковальчук, О.Л. Перегудина, Е.С. Васичкина

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Аннотация

Желудочковые аритмии (ЖА) у детей в большинстве случаев являются идиопатическими и имеют доброкачественное течение. При выборе метода лечения идиопатических ЖА все чаще отдается предпочтение радиочастотной катетерной аблации (РЧА) перед консервативной терапией. Отдаленная эффективность РЧА у детей с ЖА достигает 87%. У детей с идиопатическими ЖА предикторы риска неэффективной РЧА остаются неизвестными.

Цель исследования: выявить предикторы и построить модель прогнозирования неэффективности РЧА у детей с идиопатическими ЖА в отдаленном периоде.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 164 пациента в возрасте от 7 до 17 лет с идиопатическими ЖА, которым была выполнена РЧА в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с 2011 по 2023 г. Результаты аблации оценивались в остром периоде и спустя 6 мес. после операции.

Результаты. Острая эффективность РЧА составила 92,0%, отдаленная – 88,4%. Построена модель бинарной логистической регрессии, прогнозирующая вероятность неэффективной РЧА в отдаленном периоде ($p < 0,001$). Категориальные предикторы, включенные в модель: наличие полифокусной ЖА (ОШ: 8,814; 95% ДИ: 1,943–39,981; $p = 0,005$), предшествующая эффективность антиаритмической терапии (ААТ) (ОШ: 16,522; 95% ДИ: 1,959–139,374; $p = 0,010$), отсутствие индукции ЖА в ходе РЧА (ОШ: 9,369; 95% ДИ: 1,400–62,684; $p = 0,021$). Чувствительность и специфичность модели составили 73,3 и 74,1% соответственно.

Выводы. Нами были выявлены такие независимые предикторы неэффективной катетерной аблации у детей с идиопатическими нарушениями ритма сердца, как наличие полифокусной ЖА, предшествующая эффективность ААТ, отсутствие индукции ЖА в ходе операции. Наличие двух и более зон желудочковой эктопии и эффективность проводимой ААТ могут быть приняты во внимание уже на этапе отбора пациентов для проведения РЧА.

Ключевые слова:	радиочастотная катетерная аблация, идиопатическая желудочковая аритмия, желудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия, дети.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	авторы заявляют, что при написании статьи финансовая поддержка не оказывалась.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 10-21-01С от 18.10.2021 г.).
Для цитирования:	Чуева К.А., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С., Кофейникова О.А., Ковальчук Т.С., Перегудина О.Л., Васичкина Е.С. Поиск предикторов неэффективности радиочастотной катетерной аблации идиопатических желудочковых нарушений ритма сердца у детей. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):133–140. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-133-140 .

Predictors of unsuccessful radiofrequency catheter ablation of idiopathic ventricular arrhythmias in children

Kseniia A. Chueva, Roman B. Tatarskiy, Dmitry S. Lebedev,
Olga A. Kofeynikova, Tatiana S. Kovalchuk, Olga L. Peregudina,
Elena S. Vasichkina

Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation,
2, Akkuratova str., Saint-Petersburg, 197341, Russian Federation

Abstract

Ventricular arrhythmias (VAs) in children are generally idiopathic and have a benign course. Catheter ablation (CA) is increasingly becoming a first-line treatment option in children with idiopathic VAs. Acute ablation success reaches 100% procedures and long-term – 87%. Predictors of outcomes of CA in pediatric patients with idiopathic VAs have not been fully investigated.

Aim: To identify predictors of long-term unsuccessful outcomes of CA in pediatric idiopathic VAs.

Material and Methods. This retrospective study included 164 children aged 7 to 17 years with idiopathic VAs, who underwent CA from 2011 until 2023 in Almazov National Medical Research Centre. Efficiency was assessed in acute period and 6 months after CA.

Results. In this study the acute success was 92% and long-term success was 88,4%. In multivariable models, multifocal VAs (odds ratio: 8,814; 95% CI: 1,943–39,981; $p = 0,005$), effectiveness of antiarrhythmic therapy (odds ratio: 16,522; 95% CI: 1,959–139,374; $p = 0,010$) and noninducibility of VAs during procedure (odds ratio: 9,369; 95% CI: 1,400–62,684; 0,021), become predictors of long-term unsuccessful outcomes of CA in pediatric idiopathic VAs.

Conclusion. In our study there were identified independent predictors of long-term noneffective CA in children with idiopathic VAs, such as multifocal VAs, effectiveness of antiarrhythmic therapy, and noninducibility of VAs CA. In patients with presence of two or more ventricular foci and the effectiveness of antiarrhythmic therapy, prolongate drug therapy may be more preferable.

Keywords:	idiopathic ventricular arrhythmia, ventricular tachycardia, premature ventricular contractions, catheter ablation, children, pediatric.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.
Adherence to ethical standards:	the study was approved by the Ethics Committee of Almazov National Medical Research Centre (protocol No. 10-21-01C from 18.10.2021).
For citation:	Chueva K.A., Tatarskiy R.B., Lebedev D.S., Kofeynikova O.A., Kovalchuk T.S., Peregudina O.L., Vasichkina E.S. Predictors of unsuccessful radiofrequency catheter ablation of idiopathic ventricular arrhythmias in children. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):133–140. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-133-140 .

Введение

Желудочковые аритмии (ЖА) занимают одно из ведущих мест в структуре нарушений ритма сердца у детей. ЖА могут быть обусловлены наличием структурной патологии сердца, однако, в большинстве случаев являются «идиопатическими», имеют доброкачественное течение и могут спонтанно разрешиться со временем [1]. Тем не менее, в отдельных случаях идиопатические ЖА могут приводить к развитию тахииндуцированной кардиомиопатии (ТКМП) и снижению качества жизни ребенка [2, 3], поэтому подход к выбору тактики ведения и метода лечения педиатрических пациентов с ЖА остается персонализированным.

В настоящее время в связи накоплением опыта применения радиочастотной катетерной абляции (РЧА) в педиатрии данному методу все чаще отдается предпочтение у детей с различными ЖА. По данным исследований, острая эффективность РЧА у детей с ЖА различной этио-

логии составляет от 71 до 100%, а отдаленная – от 70,6 до 87% [48]. В качестве потенциальных причин отдаленного рецидива ЖА рассматриваются глубокое залегание или обширная зона эктопического очага, нестабильность катетера в ходе РЧА, трудности индукции и картирования [9]. При этом у детей с идиопатическими ЖА независимые предикторы неэффективной РЧА, по данным литературы, нам не встретились.

Цель исследования: выявить предикторы и построить модель прогнозирования неэффективности РЧА у детей с идиопатическими ЖА в отдаленном периоде.

Материал и методы

В исследование включены пациенты детского возраста с идиопатическими ЖА, которым была выполнена РЧА очага желудочковой эктопии в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с июня 2011 г. по май 2023 г.

Критерии включения: возраст до 18 лет, идиопатический характер ЖА, проведенная плановая РЧА очага желудочковой эктопии. Диагноз идиопатической ЖА устанавливался при отсутствии у пациента врожденного порока сердца, верифицированной гипертрофической, дилатационной или рестриктивной кардиомиопатий, аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка, воспалительного процесса в миокарде, первичного электрического заболевания сердца. Показаниями для проведения РЧА являлось наличие симптомов, ассоциированных с ЖА, а также наличие ТКМП либо высокого риска развития ТКМП у пациента. Под термином ТКМП понимается наличие дилатации и / или снижение фракции выброса ЛЖ, возникшей после манифестации ЖА [10].

В ходе ретроспективного исследования были проанализированы данные медицинских историй болезни, протоколы амбулаторных и телемедицинских консультаций детей с идиопатическими ЖА, которым была проведена РЧА.

Характеристика пациентов

В исследование включены 164 пациента, 62,2% из которых были мальчики. Медиана возраста составляла 15 лет (от 7 до 17 лет). ЖА в 42,1% случаев была представлена изолированной желудочковой экстрасистолией (ЖЭ), ЖЭ в сочетании с неустойчивыми пароксизмами желудочковой тахикардии (ЖТ) встречалась у 26,8%, а ЖТ у 31,1% пациентов. Острая эффективность РЧА была достигнута в 92,0% ($n = 151$), отдаленная – в 88,4% ($n = 145$) случаев.

Предоперационное обследование

У всех пациентов был проведен анализ жалоб, анамнеза заболевания, комплексное лабораторно-инструментальное обследование. При проведении трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) размер левого желудочка (ЛЖ) оценивался с помощью калькулятора z-score Boston Children's Hospital (<https://zscore.chboston.org/>).

Радиочастотная катетерная абляция

Перед проведением РЧА всем пациентам, получавшим антиаритмическую терапию (ААТ), препараты отменялись не менее чем за 5 периодов полувыведения. Операция выполнялась под местной либо сочетанной анестезией. При отсутствии спонтанной индукции ЖА проводился протокол электрофизиологического исследования (ЭФИ) с программированной стимуляцией с одним, двумя и тремя экстрастимулами. Во всех случаях использовалась система трехмерного навигационного картирования (Carto 3, Biosense Inc, Diamond Bar, CA) и орошаемые катетеры. У 93,9% ($n = 154$) пациентов для выявления области воздействия применялось активационное картирование.

При безуспешной индукции ЖА у 6,1% ($n = 10$) пациентов использовалось стимуляционное картирование, локализация очага определялась при совпадении морфологии стимуляционного и нативного желудочкового эктопического комплекса в 12 отведениях поверхностной электрокардиограммы (ЭКГ). После последнего эффективного воздействия осуществлялось наблюдение в операционной в течение не менее 30 мин, у пациентов с ЖТ повторение протокола ЭФИ с программированной стимуляцией.

Эффективность РЧА

Острая эффективность определялась по следующим критериям:

– отсутствие индукции ЖТ после последнего эффективного воздействия и отсутствие желудочковой эктопии в течение времени наблюдения в операционной.

Отдаленная эффективность:

– отсутствие документально подтвержденного рецидива ЖТ в течение 6 мес. после РЧА;

– отсутствие ЖЭ исходной морфологии и отсутствие ЖТ по данным суточного мониторирования ЭКГ, выполненного через 6 мес. после РЧА.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS STATISTICS v.26 (IBM Corporation). Проверка количественных показателей на соответствие нормальному распределению выполнялась по критерию Шапиро – Уилка. Нормально распределенные количественные показатели описывались средним значением (M) и стандартным отклонением (SD). Показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались медианой (Me) и межквартильным диапазоном ($Q1-Q3$). Номинальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. При сравнении средних значений нормально распределенных показателей в двух независимых группах пациентов использовался t -критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения количественных показателей для выявления статистически значимых межгрупповых различий применялся U -критерий Манна – Уитни. Сравнение номинальных данных в двух группах проводилось при помощи χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Пороговый уровень значимости при проверке гипотез составлял 0,05.

Построена модель трехфакторной бинарной логистической регрессии для прогнозирования вероятности неэффективности РЧА в отдаленном периоде, проведен ее ROC-анализ.

Результаты

С целью поиска предикторов неэффективной РЧА оценивались результаты лечения пациентов в остром периоде и спустя 6 мес. после операции.

На основании отдаленной эффективности РЧА были сформированы 2 группы пациентов. В группу с эффективной абляцией вошли 145 (88,4%), с неэффективной – 19 (11,6%) человек. На первом этапе произведен сравнительный анализ клинико-демографических показателей и данных инструментального обследования между двумя группами (табл. 1).

При сравнении возрастных и гендерных показателей, вида, особенностей клинического течения ЖА статистически значимых различий между исследуемыми группами получено не было. В 75,0% ($n = 123$) случаев проведению РЧА предшествовало назначение ААТ. Эффективность медикаментозного лечения ассоциировалась с неэффективной в последующем РЧА ($p < 0,001$). Полифокусная ЖА встречалась статистически значимо чаще в группе пациентов с неэффективной РЧА ($p = 0,023$). В целом по группе, по данным ЭхоКГ, критерии ТКМП были выявлены у 15,2% ($n = 25$) пациентов. Наличие ТКМП, а также размеры полостей и показатели сократительной способности сердца не имели статистически значимых различий в двух группах.

Результаты сравнительного анализа интраоперационных показателей исследуемых групп представлены в таблице 2.

Таблица 1. Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик и результатов предоперационного обследования у пациентов с эффективной и неэффективной радиочастотной абляцией в отдаленном периоде

Table 1. Comparison of clinical, demographic and perioperative data of patients with successful and unsuccessful catheter ablation

Показатели Parameters	Эффективная РЧА, <i>n</i> = 145 Successful CA, <i>n</i> = 145	Неэффективная РЧА, <i>n</i> = 19 Unsuccessful CA, <i>n</i> = 19	<i>p</i>
Возраст, лет Age, years	15 (13–16)	15 (12–16)	0,506
Мужской пол, <i>n</i> (%) Male, <i>n</i> (%)	92 (63,4)	10 (52,6)	0,361
Наличие жалоб, <i>n</i> (%) Symptoms, <i>n</i> (%)	94 (64,2)	11 (58,3)	0,554
Вид ЖА Type of VA			0,814
ЖТ, <i>n</i> (%) VT, <i>n</i> (%)	45 (31,0)	6 (31,6)	–
Изолированная ЖЭ, <i>n</i> (%) Only PVCs, <i>n</i> (%)	40 (27,6)	4 (21,1)	–
ЖЭ и неустойчивая ЖТ PVCs and non-sustained VT	60 (41,4)	9 (47,4)	–
Эффективная ААТ, <i>n</i> (%) Effective antiarrhythmic therapy, <i>n</i> (%)	49/108 (45,4)	14/15 (90,0)	< 0,001
Плотность ЖА до лечения, % VCs burden on 24-h Holter electrocardiogram, %	31,0 (24,5–41,9)	33,0 (25,7–41,5)	0,499
Полифокусная ЖА, <i>n</i> (%) Multifocal VA, <i>n</i> (%)	11 (8,2)	6 (25,0)	0,023
КРД ЛЖ, z-score LV EDD, z-score	–0,14 (–0,85...0,34)	–0,12 (–0,83...0,52)	0,750
ФВ Тейхольц, % EF Teichholz, %	66,0 (63,0–70,0)	69,3 (63,5–70,0)	0,368
ФВ Симпсон, % EF Simpson, %	60,0 (54,0–63,0)	63,5 (55,5–65,5)	0,302
ТКМП, <i>n</i> (%) TICMP, <i>n</i> (%)	21/145 (14,5)	4/19 (21,1)	0,496

Примечание: количественные показатели указаны в виде *Me* (Q_1 – Q_3), категориальные – *n* (%). Сокращения: РЧА – радиочастотная катетерная абляция, ЖА – желудочковые аритмии, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ААТ – антиаритмическая терапия, КРД – конечно-диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, ТКМП – тахиндуцированная кардиомиопатия.

Note: values are given as *Me* (Q_1 – Q_3) or *n* (%). Abbreviations: CA – catheter ablation, VA – ventricular arrhythmia, VT – ventricular tachycardia, PVCs – premature ventricular contractions, LV EDD – left ventricular end-diastolic dimension, EF – ejection fraction, TICMP – tachycardia-induced cardiomyopathy.

Таблица 2. Сравнение интраоперационных данных в зависимости от результатов радиочастотной абляции

Table 2. Comparison of procedural characteristics of patients with successful and unsuccessful catheter ablation

Показатели Parameters	Эффективная РЧА, <i>n</i> = 145 Successful CA, <i>n</i> = 145	Неэффективная РЧА, <i>n</i> = 19 Unsuccessful CA, <i>n</i> = 19	<i>p</i>
Локализация очага Site of origin			0,260
Выводной тракт ПЖ, <i>n</i> (%) Right ventricular outflow tract, <i>n</i> (%)	56 (38,6)	5 (26,3)	
Приточный отдел ПЖ, <i>n</i> (%) Peri-tricuspidal, <i>n</i> (%)	18 (12,4)	4 (21,1)	
Синусы Вальсальвы, <i>n</i> (%) Aortic cusp, <i>n</i> (%)	38 (26,2)	3 (15,8)	
Выводной тракт ЛЖ, <i>n</i> (%) Left ventricular outflow tract, <i>n</i> (%)	17 (11,7)	2 (10,5)	
Базальные отделы ЛЖ, <i>n</i> (%) Peri-mitral, <i>n</i> (%)	6 (4,1)	2 (10,5)	
Другие, <i>n</i> (%) Other, <i>n</i> (%)	10 (6,9)	3 (15,8)	
Длительность цикла ЖТ, мс VT cycle length, ms	388,8 ± 73,7	459,9 ± 82,4	0,034
Отсутствие индукции ЖА, <i>n</i> (%) Noninducibility of VA, <i>n</i> (%)	7 (4,8)	3 (15,8)	0,094
Сочетанная анестезия, <i>n</i> (%) Sedation, <i>n</i> (%)	37 (25,5)	5 (26,3)	1,000
Длительность операции, мин Procedure time, min	90,0 (70,0–130,0)	130,0 (90,0–190,5)	0,021
Время флюороскопии, мин Fluoroscopy time, min	9,0 (4,0–17,5)	11,5 (6,0–26,0)	0,046

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели Parameters	Эффективная РЧА, n = 145 Successful CA, n = 145	Неэффективная РЧА, n = 19 Unsuccessful CA, n = 19	p
Мощность дозы рентгеновского излучения, мЗв Fluoro dosage, mSv	1,0 (0,5–1,9)	7,4 (3,8–8,0)	0,026
Осложнения, n (%) Complications, n (%)	2 (1,4)	0 (0,0)	1,000

Примечание: количественные показатели указаны в виде $M \pm SD$ и $Me (Q_1-Q_3)$, категориальные – n (%). Сокращения: РЧА – радиочастотная катетерная абляция, ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия.

Note: values are given as $M \pm SD$, $Me (Q_1-Q_3)$ or n (%). Abbreviations: CA – catheter ablation, VA – ventricular arrhythmia, VT – ventricular tachycardia.

Статистически значимые различия были получены среди следующих показателей: длительность операции, время флюороскопии, мощность дозы рентгеновского излучения и длительность цикла тахикардии у пациентов с ЖТ. Медиана длительности операции составляла 90,0 мин (Q_1-Q_3 : 70,0–130,0 мин) в группе с эффективной РЧА и увеличивалась до 130,0 мин (Q_1-Q_3 : 90,0–190,5 мин) в группе с неэффективной РЧА ($p = 0,021$).

Медиана времени флюороскопии во время операции составляла 9,0 мин (Q_1-Q_3 : 4,0–17,5 мин) в группе с эффективной РЧА и увеличивалась до 11,5 мин (Q_1-Q_3 : 6,0–26,0 мин) в группе с неэффективной РЧА ($p = 0,046$).

Медиана мощности дозы рентгеновского излучения в группе с неэффективной РЧА 7,4 мЗв (Q_1-Q_3 : 3,8–

8,0 мЗв) статистически значимо выше по сравнению с группой с эффективной абляцией 1,0 мЗв (Q_1-Q_3 : 0,5–1,9 мЗв) ($p = 0,026$). Средние значения длительности цикла ЖТ в группе с эффективной РЧА составили $388,8 \pm 73,7$ мс (95% ДИ: 365,9–411,8) vs. $459,9 \pm 82,4$ мс (95% ДИ: 373,4–546,4) в группе с неэффективной РЧА ($p = 0,034$).

Предикторы неэффективной РЧА

В многофакторный анализ были включены показатели, имеющие наибольший прогностический потенциал ($p < 0,1$), рассчитанный методом однофакторной логистической регрессии (табл. 3).

Таблица 3. Взаимосвязь исследуемых факторов и вероятностью неэффективной радиочастотной абляции

Table 3. Predictive value for unsuccessful catheter ablation

Факторы Variables	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	ОШ; 95% ДИ OR; 95% CI	p	ОШ; 95% ДИ OR; 95% CI	p
Полифокусная ЖА Multifocal VA	4,351 (1,321–14,328)	0,016	8,814 (1,943–39,981)	0,005
Эффективная ААТ до РЧА Effective antiarrhythmic therapy before CA	16,857 (2,140–132,767)	0,007	16,522 (1,959–139,374)	0,010
Длительность цикла ЖТ интраоперационно, мс VT cycle length during CA, ms	1,012 (1,0–1,024)	0,046	–	–
Отсутствие индукции ЖА во время РЧА Noninducibility of VA during CA	3,696 (0,869–15,729)	0,077	9,369 (1,400–62,684)	0,021
Длительность операции Procedure time	1,012 (1,004–1,021)	0,006	–	–
Мощность дозы рентгеновского излучения, мЗв Fluoro dosage, mSv	1,646 (1,130–2,397)	0,009	–	–

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ААТ – антиаритмическая терапия, РЧА – радиочастотная катетерная абляция, ЖТ – желудочковая тахикардия, ОШ – оценка шансов, ДИ – доверительный интервал.

Note: CA – catheter ablation, VA – ventricular arrhythmia, VT – ventricular tachycardia, OR – odds ratio, CI – confidence interval.

Нами была разработана прогностическая модель, которая позволяет определить вероятность P неэффективности РЧА в отдаленном периоде у детей с идиопатической ЖА на основании клинико-электрофизиологических характеристик по следующей формуле:

$$P = 1 | (1 + \exp(-Z)) \times 100\%, \text{ где}$$

$$Z = -4,702 + 2,176 \times X_{\text{Полифокус}} + 2,805 \times X_{\text{ЭффектААТ}} + 2,237 \times X_{\text{Неиндуцир}} \quad (1)$$

$X_{\text{Полифокус}}$ – полифокусная ЖА (0 – нет, 1 – да),
 $X_{\text{ЭффектААТ}}$ – эффективная предшествующая ААТ (0 – нет, 1 – да),
 $X_{\text{Неиндуцир}}$ – отсутствие индукции ЖА в ходе РЧА (0 – нет, 1 – да).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 35,9% дисперсии вероятности неэффективной РЧА определяются факторами, включенными в модель (1). Наличие полифо-

кусной ЖА увеличивает шансы неэффективности РЧА в 8,814 раза (95% ДИ: 1,943–39,981), предшествующая эффективность ААТ в 16,522 раза (95% ДИ: 1,959–139,374), отсутствие индукции ЖА в ходе операции в 9,369 раза (95% ДИ: 1,400–62,684).

На рисунке 1 сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов неэффективности РЧА.

Пороговое значение логистической функции Р было определено с помощью ROC-анализа. ROC-кривая модели представлена на рисунке 2.

Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза неэффективности РЧА и значения регрессионной функции, составила $0,817 \pm 0,048$ (95% ДИ: 0,724–0,911). Значение логистической функции (1) в точке cut-off составило 14,2%.

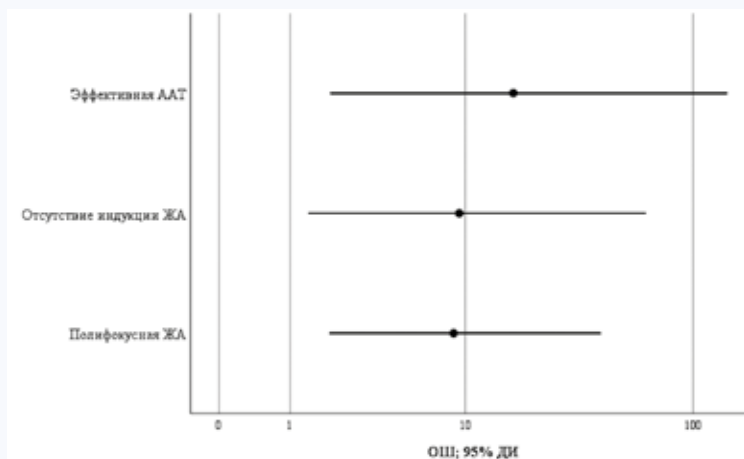


Рис. 1. Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов неэффективности радиочастотной абляции
Fig. 1. Odds ratio with 95% confidence interval for predictors of unsuccessful catheter ablation

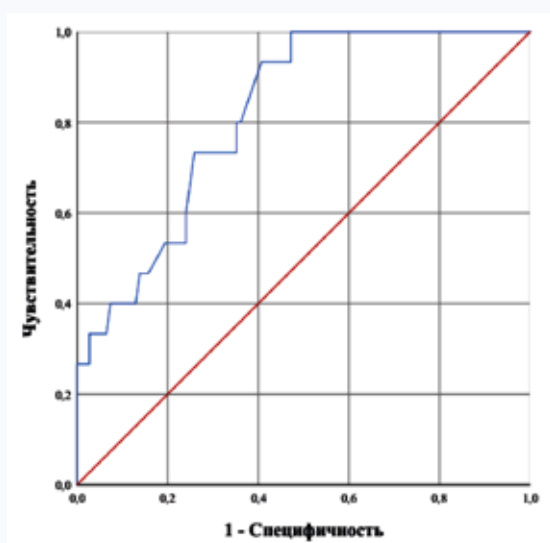


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности неэффективной радиочастотной абляции от значения прогностической модели (1)
Fig. 2. ROC-curve for value of the probability of unsuccessful catheter ablation predictive model (1)

При значениях Р, равных или выше 14,2%, определяется высокая вероятность, а при значениях ниже 14,2% – низкая вероятность неэффективной РЧА. При данном пороговом значении чувствительность модели составила 73,3%, специфичность (1) 74,1%.

Обсуждение

Катетерная абляция зарекомендовала себя как эффективный и безопасный метод лечения ЖА у детей, достигая достаточно высокой эффективности в остром периоде. Отдаленные результаты РЧА ЖА имеют несколько меньшую эффективность. По опубликованным результатам одноцентровых исследований, частота рецидивирования ЖА колеблется в пределах 5,4–14,7% [6,

9]. Наш опыт демонстрирует отдаленную эффективность, составляющую 88,4%.

Таким образом, выявление предикторов эффективности / неэффективности абляции идиопатических ЖА у детей в отдаленном периоде может иметь большую значимость в клинической практике.

По данным литературы, одним из факторов, влияющих на исход лечения, является локализация эктопического очага. У детей с ЖТ вне зависимости от этиологии наиболее высокая общая эффективность РЧА наблюдается при левосторонней локализации эктопического очага [11, 12]. Важно отметить, что как в нашем, так и в серии других исследований не удалось выявить зависимость успешности абляции от локализации эктопического очага [5, 6, 12, 13].

На эффективность РЧА также может влиять количество эктопических очагов. Так, наличие двух и более морфологий ЖЭ являлось предиктором неэффективности абляции как в остром, так и в отдаленном периоде [8, 9]. В ходе нашего исследования было получено подтверждение, что полифокусная ЖА является предиктором неэффективной абляции.

Отсутствие спонтанной или индуцированной эктопии также может увеличивать риск неудовлетворительного результата РЧА [13, 14]. Согласно результатам настоящего исследования, наличие желудочковой эктопии во время процедуры абляции ассоциировалось с успешностью лечения. Влияние анестезии на индукцию и успешность РЧА остается предметом дискуссии. По данным многоцентрового ретроспективного исследования С.М. Janson и соавт., общая анестезия была предиктором отсутствия индукции ЖА в ходе процедуры и неэффективной абляции [15]. Однако в нашем и ряде других исследований не было установлено взаимосвязи между типом анестезии и индукцией ЖА, а также эффективностью РЧА [13, 14].

В литературе имеются ограниченные данные о роли проводимой ААТ перед абляцией в прогнозировании результатов интервенционного лечения. Так, в исследовании S. Gulletta и соавт. предшествующая эффективная ААТ амиодароном ассоциировалась с высоким риском неэффективности абляции [6]. В нашем исследовании предшествующая эффективность ААТ являлась независимым фактором, определяющим более высокий риск неэффективности последующей операции.

Кроме того, в ходе нашего исследования методом многофакторного анализа была получена прогностическая модель, позволяющая оценивать отдаленную неэффективность РЧА у детей с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца. Доля верно предсказанных исходов составила 90,2%, площадь под ROC-кривой, характеризующей зависимость вероятности неэффективной РЧА от значения регрессионной функции, $0,81 \pm 0,048$, что позволяет говорить о хорошем качестве прогностической модели.

Заключение

Несмотря на достигнутый опыт применения РЧА у детей, отдаленные рецидивы ЖА продолжают оставаться проблемой. В результате нашего исследования были выявлены такие независимые предикторы неэффективной катетерной абляции у детей с идиопатическими нарушениями ритма сердца, как наличие полифокусной ЖА, предшествующая эффективность ААТ, отсутствие индукции ЖА в ходе операции.

Наличие двух и более зон желудочковой эктопии и эффективность проводимой ААТ могут быть приняты во внимание уже на этапе отбора пациентов для проведения РЧА.

Безусловно, дальнейшее изучение данного вопроса позволит решить не только проблему выбора РЧА как метода лечения ЖА у детей, но и разработать рекомендации по длительности наблюдения пациентов после успешной ЖА.

Литература / References

- Crosson J.E., Callans D.J., Bradley D.J., Dubin A., Epstein M., Etheridge S. et al. PACES/HRS expert consensus statement on the evaluation and management of ventricular arrhythmias in the child with a structurally normal heart. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):e55–e78. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.05.010.
- Velázquez-Rodríguez E., García-Hernández N., Silva-Oropeza E., Jimenez-Arteaga S., Martínez-sánchez A., Alva-Espinoza C. et al. Idiopathic left fascicular ventricular tachycardia in children and adolescents. *Bol. Med. Hosp. Infant Mex*. 2022;79(4):248–258. DOI: 10.24875/BM-HIM.21000222.
- Hasdemir C., Yuksel A., Camli D., Kartal Y., Simsek E., Musayev O. et al. Late gadolinium enhancement CMR in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy caused by idiopathic ventricular arrhythmias. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2012;35(4):465–470. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03324.x.
- Krause U., Paul T., Bella P.D., Gulletta S., Gebauer R.A., Paech C. et al. Pediatric catheter ablation at the beginning of the 21st century: Results from the European Multicenter Pediatric Catheter Ablation Registry "EUROPA". *Europace*. 2021;23(3):431–440. DOI: 10.1093/europace/eaab325.
- Dalili M., Kargarfard M., Tabib A., Fathollahi M.S., Brugada P. Ventricular tachycardia ablation in children. *Indian Pacing Electrophysiol. J*. 2023;23(4):99–107. DOI: 10.1016/j.ipej.2023.03.002.
- Gulletta S., Vergara P., Vitulano G., Foppoli L., D'Angelo G., Cirredu M. et al. Etiology is a predictor of recurrence after catheter ablation of ventricular arrhythmias in pediatric patients. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2021;32(5):1337–1345. DOI: 10.1111/jce.14984.
- Wu J., Chen Y., Ji W., Gu B., Shen J., Fu L. et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in the pediatric patients: A single-center experience. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2020;43(1):37–46. DOI: 10.1111/pace.13835.
- Сорокваша О.В., Школьников М.А., Термосесов С.А. Радиочастотная катетерная абляция желудочковых аритмий у детей: оценка эффективности и факторов, влияющих на частоту рецидивов. *Вестник Аритмологии*. 2014;(75):22–28.
- Sorokvasha O.V., Shkolnikova M.A., Termosov S.A. Radiofrequency catheter ablation of ventricular arrhythmias in pediatric patients: assessment of effectiveness and risk factors of recurrence. *Journal of Arrhythmology*. 2014;(75):22–28. URL: <https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/672/602> (15.11.2023).
- Im S.II., Voskoboink A., Lee A., Higuchi S., Moss J.D., Hsia H. et al. Predictors of long-term success after catheter ablation of premature ventricular complexes. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2021;32(8):2254–2261. DOI: 10.1111/jce.15114.
- Khasnis A., Jongnarangsin K., Abela G., Veerareddy S., Reddy V., Thakur R. et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2005;28(7):710–721. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2005.00143.x.
- Wang S., Zhu W., Hamilton R.M., Kirsh J.A., Stephenson E.A., Gross G.J. Diagnosis-specific characteristics of ventricular tachycardia in children with structurally normal hearts. *Heart Rhythm*. 2010;7(12):1725–1731. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.07.037.
- Li X.M., Jiang H., Li Y.H., Zhang Y., Liu H.J., Ge H.Y. et al. Effectiveness of radiofrequency catheter ablation of outflow tract ventricular arrhythmias in children and adolescents. *Pediatr. Cardiol*. 2016;37(8):1475–1481. DOI: 10.1007/s00246-016-1460-1.
- Miszczak-Knecht M., Szumowski L., Posadowska M., Brzezinska-Paszke M., Pregowska K., Walczak F. et al. Idiopathic ventricular arrhythmia in children and adolescents: Early effectiveness of radiofrequency current ablation. *Kardiol. Pol*. 2014;72(11):1148–1155. DOI: 10.5603/KP.a2014.0132.
- Morwood J.G., Triedman J.K., Berul C.I., Khairy P., Alexander M.E., Cecchin F. et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in children and young adults with congenital heart disease. *Heart Rhythm*. 2004;1(3):301–308. DOI: 10.1016/j.hrthm.2004.05.009.
- Janson C.M., Shah M.J., Kennedy K.F., Iyer V.R., Sweeten T.L., Glatz A.C. et al. Comparison of outcomes of pediatric catheter ablation by anesthesia strategy: A report from the NCDR IMPACT Registry. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol*. 2021;14(7):E009849. DOI: 10.1161/CIRCEP.121.009849.

Информация о вкладе авторов

Васичкина Е.С., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С. предложили дизайн и разработали протокол исследования.

Чуева К.А., Ковальчук Т.С., Перегудина О.Л., Кофейникова О.А. осуществляли накопление данных, сформировали базу данных пациентов, анализировали и интерпретировали полученные результаты, проводили статистическую обработку результатов, написали черновой вариант рукописи, вместе с Васичкиной Е.С., Татарским Р.Б., Лебедевым Д.С. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность.

Сведения об авторах

Чуева Ксения Андреевна, врач детский кардиолог, отделение сердечно-сосудистой хирургии для детей, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5027-0565.
E-mail: kseniia.chueva@gmail.com.

Татарский Роман Борисович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория, научно-исследовательский отдел аритмологии; профессор кафедры детских болезней, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6752-3306.
E-mail: tatar2002@list.ru.

Лебедев Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, профессор РАН, заслуженный деятель науки РФ, руководитель, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела аритмологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, факультет подготовки кадров высшей квалификации, Институт медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2334-1663.
E-mail: lebedevdmity@mail.ru.

Кофейникова Ольга Александровна, младший научный сотрудник, научно-исследовательский центр неизвестных, редких и генетически-обусловленных заболеваний, научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4720-9023.
E-mail: kofeolyaa@gmail.com.

Ковальчук Татьяна Сергеевна, младший научный сотрудник, научно-исследовательский центр неизвестных, редких и генетически-обусловленных заболеваний, научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0842-9560.
E-mail: skovalchuk@yandex.ru.

Перегудина Ольга Леонидовна, врач детский кардиолог, отделение детской кардиологии и медицинской реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. ORCID 0000-0002-2761-7209.
E-mail: olja095@gmail.com.

Васичкина Елена Сергеевна, д-р мед. наук, руководитель научно-исследовательского центра неизвестных, редких и генетически-обусловленных заболеваний, научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»; профессор кафедры детских болезней, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7336-4102.
E-mail: vasichkinaelena@mail.ru.

Чуева Ксения Андреевна, e-mail: kseniia.chueva@gmail.com.

Information on author contributions

Vasichkina E.S., Tatarsky R.B. and Lebedev D.S. proposed the design and developed the study protocol.

Chueva K.A., Kovalchuk T.S., Peregudina O.L., Kofeynikova O.A. assessed clinically all patients and collected data, were involved in data analysis and statistics, drafting the article.

Vasichkina E.S., Tatarsky R.B. and Lebedev D.S. were involved in editing and revision of the article.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Kseniia A. Chueva, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-5027-0565.
E-mail: kseniia.chueva@gmail.com.

Roman B. Tatarskiy, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Arrhythmology Research Department; Professor, Department of Pediatrics, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0001-6752-3306.
e-mail: tatar2002@list.ru.

Dmitry S. Lebedev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Academy of Sciences, Honored Worker of the Russian Federation, Head of Arrhythmology Research Department; Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Advanced Training, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-2334-1663.
e-mail: lebedevdmity@mail.ru.

Olga A. Kofeynikova, Junior Research Scientist, Research Department of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0003-4720-9023.
E-mail: kofeolyaa@gmail.com.

Tatiana S. Kovalchuk, Junior Research Scientist, Research Department of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-0842-9560.
E-mail: tskvalchuk@yandex.ru.

Olga L. Peregudina, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-2761-7209.
E-mail: olja095@gmail.com.

Elena S. Vasichkina, Dr. Sci. (Med.), Head of Research Centre of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine; Professor, Department of Pediatrics, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0001-7336-4102.
E-mail: vasichkinaelena@mail.ru.

Kseniia A. Chueva, e-mail: kseniia.chueva@gmail.com.

Received October 9, 2023

Поступила 09.10.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-141-150>
УДК 615.222:615.453.6]-03

Результаты I фазы клинических испытаний таблетированной формы антиаритмического препарата III класса

Ю.А. Юричева¹, Х.М. Дзаурова¹, М.М. Беляева¹, Н.Ю. Миронов¹,
С.Ф. Соколов¹, Т.А. Шерина², С.П. Голицын¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, Российская Федерация, Москва, ул. акад. Е.И. Чазова, 15а

² Контрактно-исследовательская организация «ЛАБМГМУ», 119435, Российская Федерация, Москва, ул. Малая Пироговская, 13, стр. 1

Аннотация

Цель: изучение безопасности и переносимости таблетированной формы препарата Рефралон (кавутилид) при его однократном и многократном приеме здоровыми добровольцами, исследование его фармакокинетических (ФК) параметров и абсолютной биодоступности.

Материал и методы. Здоровые добровольцы мужского пола в возрасте 18–45 лет включались в 1 из 7 когорт: 1, 2, 4 и 6 мг однократного перорального приема препарата, 1 мг в/в введения (эти когорты состояли из 6 человек каждая), 1 когорту из 12 добровольцев, принимавших 2 мг препарата ежедневно в течение 5 дней, и 1 когорту из 6 человек, получавших 2 мг Рефралона ежедневно в течение 10 дней. В условиях стационара проводились прием / введение препарата, контроль анализов крови и мочи, отбор проб крови для ФК анализа, оценка жизненно важных функций, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в установленные точки, холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ.

Результаты. В исследование были включены 48 мужчин в возрасте $32 \pm 7,2$ года со средним весом $74,6 \pm 4,7$ кг. Не отмечалось значимого изменения жизненно важных показателей и анализов крови и мочи ни в одной из когорт. При однократном приеме исследуемого препарата стойкое статистически значимое увеличение продолжительности интервалов QT и QTc отмечается только при использовании максимальной дозы 6 мг. При многократном приеме препарата в дозе 2 мг отмечается достоверное увеличение продолжительности интервалов QT и QTc с максимальным приростом к 9–10-м сут наблюдения. К этому времени достигается стационарное состояние – равновесие между процессами всасывания и элиминации лекарственного препарата.

Выводы. При пероральном однократном приеме всех исследуемых доз Рефралона и многократном его приеме в дозе 2 мг/сут величина интервалов QT/QTc остается в пределах референтных значений весь период наблюдения. Достоверное стойкое увеличение продолжительности интервалов QT/QTc отмечается только при приеме максимальной исследуемой дозы 6 мг однократно и при многократном дозировании 2 мг препарата. На 8–10-е сут приема 2 мг Рефралона достигается стационарное состояние.

Ключевые слова:	антиаритмический препарат III класса, Рефралон, кавутилид, I фаза клинических испытаний, интервал QT.
Конфликт интересов:	Шерина Т.А. – медицинский директор КИО «ЛАБМГМУ», проводившей I фазу клинических испытаний препарат Рефралон, таблетки. Прочие конфликты интересов отсутствуют.
Прозрачность финансовой деятельности:	источник финансирования написания статьи – государственное задание 122091300024-0.
Соответствие принципам этики:	проведение исследования одобрено Национальным комитетом по этике в клинических исследованиях МЗ РФ, разрешение № 435 от 9.08.2021 г. Протокол заседания № 2021/8/31 ЛЭК, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина» Федерального медико-биологического агентства России от 31.08.2021 г.
Для цитирования:	Юричева Ю.А., Дзаурова Х.М., Беляева М.М., Миронов Н.Ю., Соколов С.Ф., Шерина Т.А., Голицын С.П. Результаты I фазы клинических испытаний таблетированной формы антиаритмического препарата III класса. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):141–150. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-141-150 .

✉ Юричева Юлия Александровна, e-mail: yu-minkova@yandex.ru.

The results of I phase clinical study of class III antiarrhythmic drug, tablet form

Yulia A. Yuricheva¹, Khava M. Dzaurova¹, Maria M. Beliaeva¹,
Nikolay Y. Mironov¹, Sergey F. Sokolov¹, Tatyana A. Sherina², Sergey P. Golitsyn¹

¹ National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation,
15a, Akademika Chazova str., Moscow, 121552, Russian Federation

² CRO «LABMGMU»
13/1, Malaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation

Summary

Aim: To evaluate the safety and tolerance of single dose or repeated doses administration of domestic class III antiarrhythmic agent Refralon (cavutilide), tablets, by healthy volunteers; and to study it's pharmacokinetics and absolute bioavailability.

Material and Methods. Healthy male volunteers, aged 18 – 45 years were included in one of 7 cohorts: 1, 2, 4 и 6 mg PO, 1 mg IV (these cohorts included 6 people each), one cohort of 12 people who took 2 mg of the drug per day for 5 days, and one cohort of 6 men- for 10 days. Drug intake/injection, blood and urine tests, sampling for pharmacokinetic analysis, assessment of vital signs, ECG registration at specified points, Holter monitoring of ECG were performed in a hospital setting.

Results. The study included 48 volunteers $32 \pm 7,2$ years old, mean weight $74,6 \pm 4,7$ kg. No significant changes in blood and urine tests and vital signs in any of cohorts were registered. Among cohorts of single dose oral intake only maximum dose of 6 mg caused persistent statistically significant increase of the duration of the QT and QTc intervals. In cohort of multiple intake of 2 mg of the drug statistically significant increase of the QT/QTc duration was noted with maximum value on 9-10 days. By this time balance between absorption and elimination processes was achieved.

Conclusion. Duration of the QT/QTc intervals didn't exceed reference values during the entire study in all cohorts of oral intake of Refralon, either single dose or repeated doses administration. Significant persistent increase of the duration of the QT and QTc intervals was registered only in cohort of maximum single dose of 6 mg intake and during intake of 2 mg of Refralon daily for 5-10 days. Stationary state was achieved by 8-10 day of Refralon intake.

Keywords:	class III antiarrhythmic drug, Refralon, Cavutilide, I phase trial, QT interval.
Conflict of interest:	Sherina T.A. is the medical director of CRO «LABMGMU», which organized a I-st phase study of Refralon, tablet form. The other authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	state assignment № 122091300024-0.
Adherence to ethical standards:	the study was approved by the National Committee on Ethics in Clinical Research of the Ministry of Health of the Russian Federation, resolution No. 435 of 08/19/2021. Protocol № 2021/8/31 of the Local Committee on Ethics of the Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center of Physico-Chemical Medicine" of the Federal Medical and Biological Agency of Russia dated 31.08.2021.
For citation:	Yuricheva Y.A., Dzaurova K.M., Beliaeva M.M., Mironov N.Y., Sokolov S.F., Sherina T.A., Golitsyn S.P. The results of I phase clinical study of class III antiarrhythmic drug, tablet form. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):141–150. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-141-150 .

Введение

Рефралон (кавутид) – российский антиаритмический препарат (ААП) III класса для внутривенного введения с целью купирования фибрилляции / трепетания предсердий (ФП / ТП). Препарат при в/в введении в дозах от 5–10- до 30 мкг/кг демонстрирует беспрецедентно высокую антиаритмическую активность (более 90%) в восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП / ТП, сопоставимую с электроимпульсной терапией (ЭИТ), при умеренном риске аритмогенного действия (1,5–1,7%) [1, 2]. Разработана таблетированная лекарственная форма Рефралона. В ходе ее доклинических испытаний были получены данные, позволившие

запланировать исследование препарата на здоровых добровольцах.

Цель исследования: изучение безопасности и переносимости таблетированной формы препарата Рефралон при его однократном и многократном приеме здоровыми добровольцами, а также исследование фармакокинетических (ФК) параметров и абсолютной биодоступности препарата.

Материал и методы

В исследование включали здоровых мужчин в возрасте 18–45 лет с индексом массы тела (ИМТ) 18,5–30 кг/м², весом 60–80 кг, подписавших информированное согласие.

Исследование I фазы состояло из двух этапов (рис. 1). Длительность периода скрининга составляла до 14 сут. По результатам скрининга производился последовательный набор семи групп добровольцев с различными дозами приема препарата, общей численностью 48 человек. На 1-м этапе добровольцы из когорт А, В1, С и D принимали препарат однократно перорально натощак в дозе 1, 2, 4 и 6 мг соответственно. Добровольцам из когорты В2 Рефралон однократно вводился в/в в дозе 1 мг, что было необходимо для определения абсолютной биодоступности препарата. Согласно первоначальному протоколу исследования, 2-й этап должен был быть представлен когортой Е, включавшей в себя 12 добровольцев, принимавших препарат в дозе 2 мг однократно ежедневно в течение 5 дней. Однако описанные ниже результаты ФК исследования определили необходимость дополнительного формирования когорты F, включавшей 6 добровольцев, принимавших 2 мг Рефралона ежедневно течение 10 дней.

После проведения скрининга выполнялась клиническая фаза. При скрининге проводились серологическое исследование крови на ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты В и С; при скрининге и госпитализации тест на наличие паров алкоголя в выдыхаемом воздухе, исследование мочи на запрещенные препараты (кокаин, опиаты, марихуана, барбитураты, амфетамины), анализ мочи на котинин, тест на коронавирус SARS-CoV-2 методом ПЦР.

Для 1-го этапа клиническая фаза состояла из периода стационарного наблюдения до 2 дней, включающего в себя прием / введение препарата, отбор проб крови для ФК, анализ и мониторинг нежелательных явлений (НЯ) в условиях стационара (палаты интенсивной терапии) в течение 24 ч и периода последующего наблюдения с визитом через 7 сут. В каждую когорту включались 6 добровольцев для перорального приема препарата, в когорту В – еще 6 человек для в/в введения.

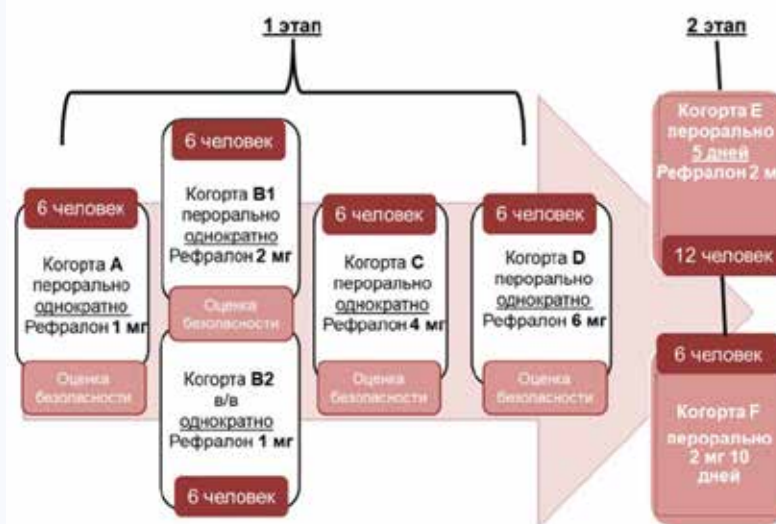


Рис. 1. Дизайн исследования

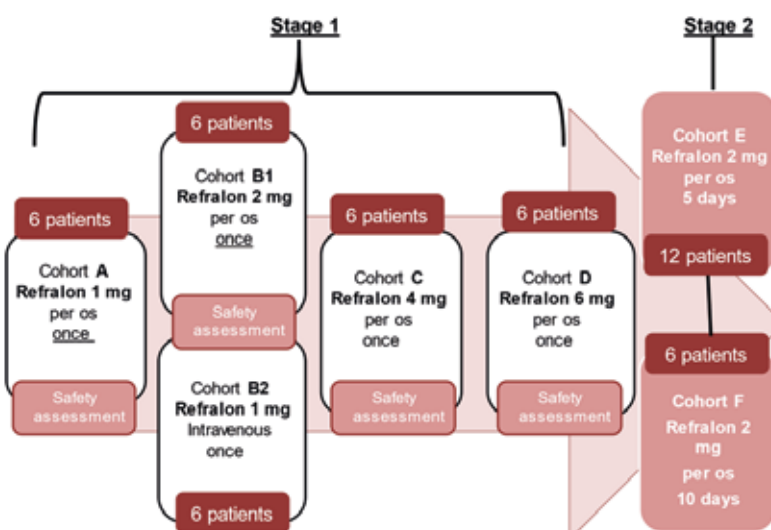


Fig. 1. Study design

Клиническая фаза 2-го этапа состояла из периода стационарного наблюдения (до 6 дней для когорты Е и до 11 дней для когорты F), включающего в себя прием препарата и мониторинг НЯ в условиях стационара, забор образцов крови, визит для последующего наблюдения через 7 сут.

В стационаре добровольцам под непрерывным мониторингом электрокардиограммы (ЭКГ) проводились прием / введение препарата, общеклинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, отбор проб крови для ФК анализа, оценка жизненно важных функций, регистрация ЭКГ в 12 отведениях в установленные точки в течение 24 ч для когорт однократного приема и в течение 5–10 сут – для когорт многократного приема. Проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ), все сутки наблюдения для когорт А–D, на 5-е сут – для когорты Е, на 7-е и 10-е сут – для когорты F. Через 7 сут после выписки из стационара был выполнен контрольный визит, в рамках которого проводились ЭКГ исследования в 12 стандартных отведениях, клиническая оценка состояния здоровья, общеклинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

В когорте F на 12-й и 13-й день, по окончании приема препарата, проводились амбулаторные визиты, в ходе которых также выполнялась регистрация ЭКГ, оценка физических данных и забор крови для оценки ФК параметров.

ЭКГ в 12 отведениях и измерение показателей жизненно важных функций на 1-м этапе (когорты А–D) проводилось в день дозирования перед установкой катетера до приема препарата и через 10 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 8 ч, 12 ч, 16 и 24 ч после дозирования.

На 2-м этапе (когорты Е) аналогичные процедуры выполнялись через 10 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 8 ч, 12 ч, 16 ч после каждого применения препарата, а также на 6-й день. ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях при скорости движения бумаги 25 мм/с. По данным ЭКГ оценивались продолжительность интервалов PQ, QRS, QT, QTc, частота сердечных сокращений (ЧСС), а также переходящих потенциально возможных отклонений: атриоventрикулярной (АВ) блокады II–III степени, прироста длительности комплексов QRS на 25%, увеличения длительности интервала QTc до 500 мс и более, снижения ЧСС ниже 50 уд/мин, развития желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes. Оценка длительности интервала QT проводилась по методу Lepeshkin и Surawics [3] в отведении, где данный интервал имел максимальное значение. Корректированный интервал QT (QTc) рассчитывался по формуле Bazett при ЧСС от 60 до 100 уд/мин [4], если ЧСС была ниже 60 или выше 100 уд/мин, расчет QTc производился по формуле Framingham.

Образцы крови были собраны в стерильные, герметично закрывающиеся одноразовые полипропиленовые пробирки с антикоагулянтом К2ЭДТА. Для определения концентрации Рефралона в плазме крови использовался предварительно валидированный аналитический метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. В исследовании определялись концентрации активного вещества Рефралона в плазме крови добровольцев в дискретные интервалы времени для построения ФК кривых «концентрация время» для исследуемого препарата.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ StatTech 2.8.8 (ООО

«Статтех», Россия), Jamovi 2.2, СТАТИСТИКА 12. Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних значений (M) и стандартных отклонений (SD), $M \pm SD$. Для сравнения трех и более связанных выборок нормально распределенных количественных признаков использовался однофакторный дисперсионный анализ повторных измерений, в случае отсутствия нормального распределения показателя – критерий Фридмана.

Для оценки ФК данных применялось программное обеспечение Phoenix WinNonLin 8.3 (Certara, USA). Для выявления статистически значимых парных различий средней концентрации (C_{avg}) и площади под ФК кривой «концентрация время» в течение очередного интервала дозирования (AUC_t) Рефралона в первый и десятый день, при многократном приеме 2 мг препарата Рефралон использовался критерий Вилкоксона.

Результаты

В исследование были рандомизированы 48 добровольцев-мужчин: 30 человек в когорты А–D однократного приема Рефралона в дозах 1–6 мг, 12 человек в когорту Е многократного приема Рефралона в дозе 2 мг в течение 5 дней, 6 человек в когорту F многократного приема Рефралона в дозе 2 мг в течение 10 дней. Один доброволец из когорты Е завершил исследование преждевременно в связи с семейными обстоятельствами. Средний возраст добровольцев составил $32 \pm 7,2$ года, средний вес $74,6 \pm 4,7$ кг, ИМТ $23,6 \pm 0,95$ кг/м².

Не отмечалось статистически значимого изменения жизненно важных показателей и анализов крови и мочи после однократного приема препарата внутрь в дозах 1–6 мг, после в/в введения 1 мг Рефралона, как и после многократного его приема внутрь в дозе 2 мг в течение 5 и 10 дней, а также на визите амбулаторного наблюдения.

Основным показателем, характеризующим безопасность приема ААП III класса, является величина интервалов QT/QTc, отражающая продолжительность периода реполяризации миокарда желудочков.

Значение QT на ЭКГ превысило потенциально опасную величину 500 мс у 2 человек когорты B2 через 10 мин после в/в введения Рефралона, составив 512 и 528 мс. Величина QTc превысила 500 мс у 3 добровольцев когорты B2, составив 501, 517 и 539 мс. К первому часу наблюдения значения QT и QTc у всех 6 добровольцев когорты B2 составляли менее 480 мс, регистрировалось их дальнейшее снижение до конца наблюдения.

При однократном приеме исследуемого препарата в дозах 1, 2 и 4 мг не отмечалось стойкого значимого увеличения продолжительности интервалов QT и QTc на протяжении 24 ч наблюдения. При однократном приеме Рефралона 6 мг стойкое статистически значимое увеличение продолжительности интервалов QT и QTc установлено, начиная с 1 и 3 ч исследования соответственно, и оно сохранялось до конца 24 ч наблюдения.

При приеме препарата в дозе 2 мг в течение 5 дней отмечалось достоверное увеличение продолжительности интервалов QT и QTc, начиная с 1–3 ч после приема. Максимальный прирост регистрировался к 4–5-м сут наблюдения, составив 40 мс на 4-е сут для интервала QT и 35 мс на 5-е сут наблюдения для интервала QTc. При пе-

роральном приеме Рефралона 1, 2, 4 и 6 мг однократно и 2 мг/сут в течение 5 дней продолжительность интервалов QT/QTc оставалась в пределах референтных значений весь период наблюдения.

Значения ЧСС во всех точках наблюдения в когортах А–Е значимо не отличались от исходных. Эти данные были нами подробно описаны ранее [5].

Анализ динамики интервала QT в когорте F продемонстрировал достоверный прирост его продолжительности на 30 мс по сравнению с исходным значением (387 ± 21 мс), начиная с 4-х сут приема ($p = 0,042$), далее большую часть времени различия оставались достоверными с максимальным приростом на 9–10-е сут (35 и 43 мс, значения QT при этом составили 422 ± 24 мс и 430 ± 27 мс соответственно). На 5-е и 9-е сут прирост продолжительности QT не достигал критериев достоверности, что, вероятно, связано с меньшим числом включенных добровольцев по сравнению с когортой E (6 против 12). Разница в длительности QT в первые 3 дня после отмены препарата (407 ± 35 , 407 ± 40 и 394 ± 32 мс) и на 10-е сут после прекращения его приема (383 ± 22 мс) с исходным показателем не была достоверной.

В отношении динамики интервала QTc достоверный стойкий прирост его величины по отношению с исходной (400 ± 20 мс) отмечается, начиная с 5-х сут приема препарата, составляя 39 мс ($p = 0,025$). Максимальный прирост QTc регистрируется на 9–10-е сут после начала терапии и первые сутки его отмены, составляя 43, 44 и 47 мс соответственно. Достоверных различий между продолжительностью QTc в эти дни не зарегистрировано. Длительность QTc достоверно превышала исходный показатель даже на 3-и сут после прекращения приема Рефралона (436 ± 23 мс, $p = 0,022$). Только на контрольном визите через неделю после выписки величина QTc значимо снижалась по сравнению с 3-м днем отмены препарата, составляя 416 ± 18 мс ($p = 0,005$) и не имела достоверных различий с исходным значением (рис. 2).

Достоверной динамики в ЧСС на протяжении 10 дней приема 2 мг Рефралона не выявлено. Статистически значимые различия ЧСС были зарегистрированы только между 10-м днем приема Рефралон в дозе 2 мг и первыми 2 днями его отмены (72 ± 7 ; 73 ± 9 и 73 ± 6 уд/мин, $p = 0,005$; $0,001$ и $0,017$ для 1, 2 и 3-го дня отмены соответственно) (рис. 3).



Рис. 2. Динамика средних значений интервалов QT и QTc в когорте F. Горизонтальными пунктирными линиями обозначены максимальные зарегистрированные показатели продолжительности QT и QTc за весь период наблюдения

Fig. 2. Dynamics of mean QT and QTc duration in cohort F. Horizontal dotted lines indicate the maximum duration of QT and QTc during the follow up period.

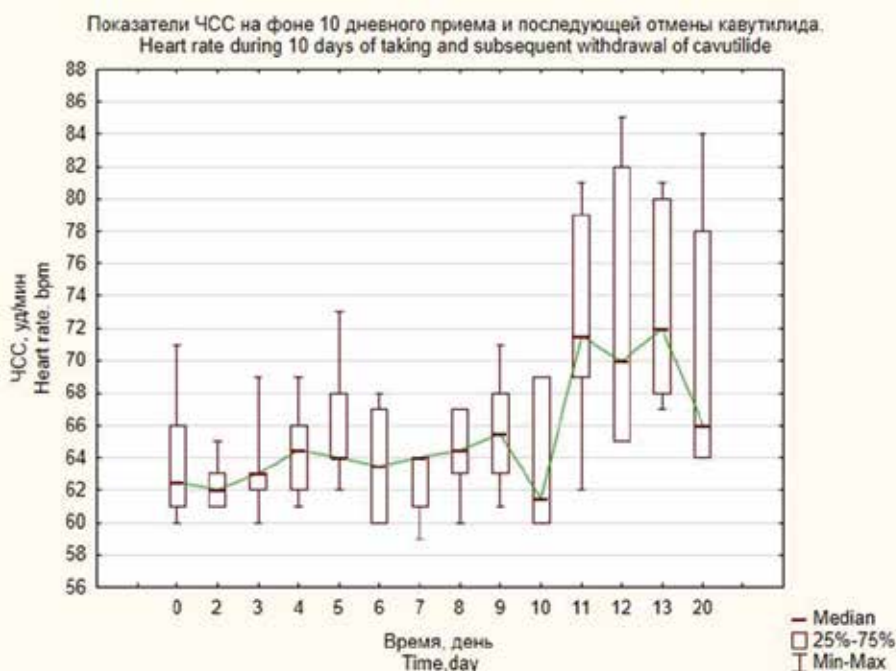


Рис. 3. Динамика частоты сердечных сокращений в когорте F, уд/мин

Fig. 3. Dynamics of mean heart rate in cohort F, beats per minute

Анализ длительности интервала PQ, а также продолжительности комплекса QRS не продемонстрировал значимых изменений за весь период наблюдения.

При анализе ХМ ЭКГ у 4 пациентов зарегистрированы эпизоды синоатриальной (СА) блокады 2-й и 3-й ст. Всего зарегистрировано 14 пауз, в том числе 2 паузы выявлены у добровольца когорты А, 2 паузы у добровольца когорты В1, 9 пауз у 1 добровольца когорты D, 1 пауза у добровольца когорты F. Продолжительность лишь 3 пауз превысила 3 с. Величина максимальной зарегистрированной паузы у добровольца когорты D составила 5,156 с.

Брадикардия с ЧСС менее 50 уд/мин в дневное время на протяжении 3 сердечных циклов зарегистрирована у 3 добровольцев когорты А, 2 добровольцев когорты D, 1 добровольца когорты Е, 1 добровольца когорты F. Минимальная ЧСС в дневное время 42 уд/мин зарегистрирована у добровольца когорты D. Устойчивых и симптомных эпизодов брадикардии не установлено.

Удлинение интервала QT более 500 мс по данным ХМ ЭКГ зафиксировано у 3 добровольцев когорты В2 (в/в введение препарата), максимально до 560 мс с последующей быстрой нормализацией показателя.

У 1 добровольца когорты А зарегистрирована частая предсердная экстрасистолия – 5 308 за сут. У другого добровольца когорты А отмечалась частая желудочковая экстрасистолия (360 в час).

Ни у одного из добровольцев всех 7 когорт, не было зарегистрировано эпизодов развития АВ- блокады II–III

степени, расширения комплексов QRS на 25% и более, стойкой патологической синусовой брадикардии, желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes.

При непрерывном мониторинговании ЭКГ при помощи кардиомонитора не было установлено ни одного неотложного аритмического события.

Исследование фармакокинетических параметров

После в/в введения 1 мг препарата Рефралон максимальная концентрация в плазме крови (С_{max}) составила $11\,978,3 \pm 1\,551,2$ пг/мл и достигалась в первые 5 мин после его введения, еще через 5 мин она снижалась в 4 раза до $3\,088,2 \pm 616,6$ пг/мл, а через час – в 10 раз, до $1\,093,4 \pm 422,9$ пг/мл.

Показано, что при последовательном увеличении принимаемой однократно перорально дозы препарата Рефралон с 1 до 6 мг происходит увеличение дозозависимых ФК параметров. С_{max} возрастала с $119,1 \pm 15,8$ пг/мл для дозы 1 мг до $1\,326,4 \pm 136,6$ пг/мл для дозы 6 мг. При этом при использовании различных доз увеличение С_{max} и АUC_т происходит непропорционально. Так, если при двукратном увеличении дозировки с 1 до 2 мг и от 2 до 4 мг С_{max} возрастает в 1,8 раза, то при полукратном увеличении дозировки с 4 до 6 мг С_{max} растет в 3,5 раза. Для АUC_т при увеличении дозы с 1 до 2 мг и с 2 до 4 мг АUC_т растет в 2,3 и 3,5 раза соответственно, а при увеличении с 4 до 6 мг АUC_т увеличивается в 5,7 раза (рис. 4).

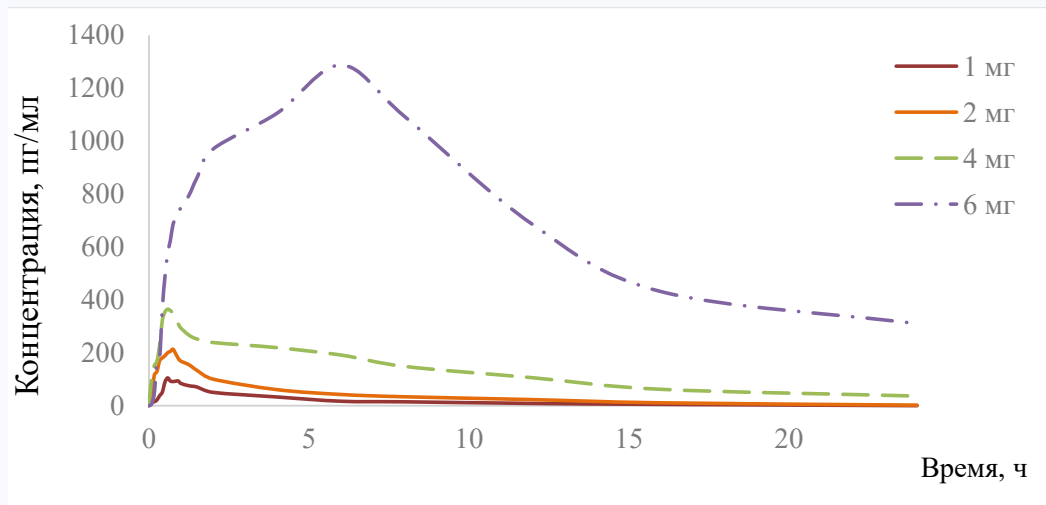


Рис. 4. График усредненных фармакокинетических профилей (в линейных координатах) после однократного перорального приема препарата Рефралон, таблетки, 1, 2, 4 и 6 мг
Fig. 2. Graph of mean pharmacokinetic profiles after 1, 2, 4 and 6 mg of single dose oral administration of Refralon, tabs (in linear coordinates)

Для препарата Рефралон, таблетки, в дозировке 1 мг относительная биодоступность составляет 8,1%.

А когорте Е показатели С_{max} и АUC_т в 4-й день статистически значимо увеличиваются по сравнению с первым приемом, что говорит о накоплении вещества в организме.

Для оценки накопления препарата с целью расчета его поддерживаемой терапевтической концентрации рассчитывается усредненная для данного интервала дозирования концентрация препарата (C_{avg}). При достижении

стабильной концентрации вещества в организме кривая зависимости C_{avg} от дня исследования приобретает вид плеча парабола или выходит на плато. Как наличие четкого прослеживаемой линейной зависимости C_{avg} от дня исследования, так и отсутствие выхода C_{avg} на плато в когорте Е указывает на то, что при продолжительности приема 2 мг Рефралона в течение 5 дней стационарное состояние не было достигнуто.

Для расчета стационарных параметров было необходимо увеличение времени исследования, что пре-

допределило набор дополнительной когорты F более длительного приема Рефралона в той же дозе 2 мг/сут. Как уже было описано выше, в эту когорту вошли 6 человек, принимавших 2 мг Рефралона ежедневно однократно в течение 10 дней. При приеме препарата в течение 10 дней происходит увеличение C_{max} и AUC_t, что говорит о накоплении вещества в организме.

Со 2-го по 7-й день исследования в когорте F наблюдался рост таких ФК параметров, как C_{max} и AUC_t, минимальная концентрация, C_{avg} . C_{max} Рефралона в плазме крови в 3-й день исследования составила 874 ± 263 пг/мл, в 4-й день $1\,208 \pm 371$ пг/мл, в 5-й день исследования увеличилась до $1\,565 \pm 778$ пг/мл, в 6-й и 7-й день достигла значений $2\,176 \pm 1\,015$ и $1\,902 \pm 801$ пг/мл соответственно. AUC_t составила на 3-й день исследования

$15\,418 \pm 3\,909$ пг/мл \times ч, в 4-й день исследования увеличилась до $21\,974 \pm 4\,267$ пг/мл \times ч, на 5-й, 6-й и 7-й день исследования AUC_t составляла $29\,964 \pm 14\,940$; $38\,244 \pm 17\,705$ и $40\,884 \pm 16\,273$ пг/мл \times ч соответственно.

Средние концентрации рассчитывались как AUC_t/24 ч и также возрастали в промежутке от 3-го до 7-го дня исследования. На 3-й день исследования C_{avg} составляла 642 ± 46 пг/мл, на 4-й день исследования 916 ± 78 пг/мл, на 5-й день исследования $1\,594 \pm 738$ и $1\,703 \pm 678$ пг/мл соответственно. На 10-й день исследования C_{avg} составила $1\,941 \pm 886$ пг/мл, что сопоставимо со средними концентрациями, достигнутыми на 9-й и 8-й день исследования: $1\,939 \pm 1\,068$ и $1\,895 \pm 895$ пг/мл соответственно (рис. 5, 6).

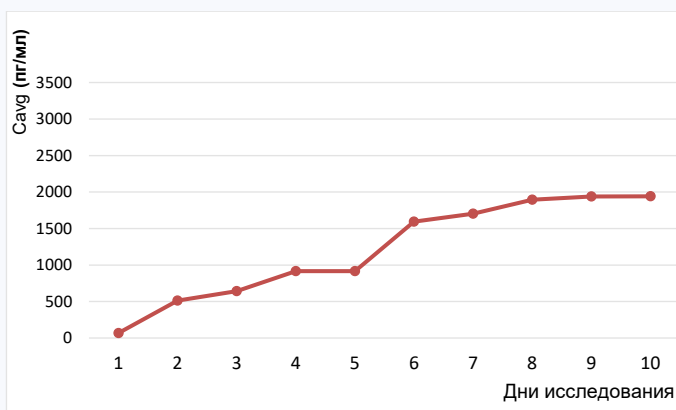


Рис. 5. Динамика значений средней для данного интервала дозирования концентрации препарата (C_{avg}) в течение 10 дней исследования в когорте F
Fig. 5. Dynamics of the average drug concentration for a given dosing interval (C_{avg}) during 10 days of the study in cohort F

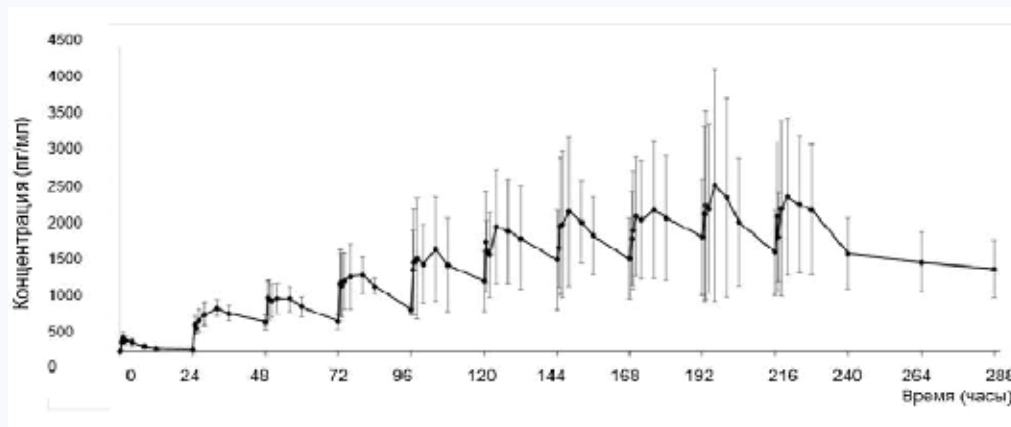


Рис. 6. График усредненного фармакокинетического профиля (в линейных координатах) приема препарата Рефралон, 2 мг, в течение 10 дней (240 ч) и 2 (48 ч) дней после отмены препарата
Fig. 6. Graph of the average pharmacokinetic profile of multiple oral intake of Refralon, 2 mg, during 10 days (240 h) and 2 days (48h) after the end of admission (in linear coordinates)

Таким образом, отсутствуют статистически значимые отличия между средними концентрациями Рефралона в плазме крови в 8–10-й день исследования, что указывает на то, что кривая зависимости C_{avg} от дня исследования к 9–10-му дню выходит на плато (см. рис. 5). Это позволяет сделать вывод о достижении стационарного состояния – равновесия между процессами всасывания и элиминации лекарственного препарата. Для AUC_t также не выявлено статистически значимых отличий между показателями, достигнутыми в 8–9-й, а также 9–10-й дни

исследования, что говорит о достижении стационарного состояния.

C_{max} для когорты F на 9-й день составила $2\,499 \pm 1\,698$ пг/мл, что в 5 раз меньше соответствующей величины, достигнутой при в/в введении.

Обсуждение

Ввиду высокой распространенности ФП / ТП по всему миру и малоудовлетворительной эффективности доступных в настоящее время ААП в ее предотвращении,

разработка новых эффективных и безопасных средств профилактики ФП / ТП представляется крайне актуальной задачей.

Убедительно показано, что Рефралон (кавутилид) при в/в введении демонстрирует свое значительное превосходство над таким эталогичным ААП, как амиодарон и в эффективности купирования пароксизмальной и персистирующей форм ФП / ТП, и в скорости достижения антиаритмического эффекта [6]. Доказано также, что медикаментозная кардиоверсия с применением Рефралона не уступает по эффективности ЭИТ у пациентов с персистирующим течением ФП / ТП [7].

Высокая эффективность Рефралона в купировании эпизодов ФП / ТП порождает обоснованную надежду на возможность не менее эффективного использования таблетированной формы этого препарата с целью профилактики ФП / ТП.

В экспериментах на животных установлено, что при внутрижелудочном применении Рефралон обладает достаточно высокой биодоступностью, демонстрируя при этом фармакодинамические эффекты, характерные для ААП III класса. Это проявляется дозозависимым увеличением длительности интервала QTc, увеличением продолжительности трансмембранного потенциала действия миокарда предсердий и его функционального рефрактерного периода (ФРП), с максимальным приростом этого показателя в области устьев легочных вен, биоэлектрическая активность которых является ключевым триггером развития ФП. Последнее имеет крайне важное значение для достижения антиаритмического эффекта при ФП. В рамках доклинических исследований были проведены расчеты предположительной дозы Рефралона для применения внутрь у человека [ОТЧЕТ о результатах доклинического исследования, 2011]. Все это явилось основанием для проведения I фазы клинических испытаний.

Прежде всего следует отметить, что в рамках настоящего исследования были обнаружены существенные фармакодинамические и ФК различия при применении Рефралона в/в и внутрь. При в/в введении препарата отмечалось быстрое увеличение его концентрации в крови с последующим 4-кратным его снижением в течение 5 мин и 10-кратным снижением в течение получаса. И только в этой группе добровольцев отмечался быстрый и значительный прирост продолжительности интервалов QT/QTc с максимальными значениями среди всех включенных мужчин. В части случаев были превышены референтные границы этих показателей с последующим быстрым уменьшением их длительности в первые 10–30 мин после введения.

Влияние Рефралона в таблетированной форме на величину интервалов QT/QTc было дозозависимым. В когортах однократного приема стойкое статистически значимое увеличение продолжительности интервалов QT и QTc отмечалось только при использовании максимальной дозы 6 мг с 3-го ч приема, при этом их величина оставалась в рамках допустимых границ.

При однократном приеме Рефралона в дозе 1–6 мг изменение ФК параметров происходит непропорционально, являясь максимальным при увеличении дозы с 4 до 6 мг. Время достижения C_{max}, как и продолжительность влияния Рефралона на ФРП в доклинических исследованиях, зависела от дозы: при однократном

приеме 1–4 мг C_{max} достигалась в течение 40 мин – 1 ч 15 мин, а при использовании 6 мг – через 6 ч после приема.

Максимальный прирост величины QT и QTc отмечен к 4–5-м сут наблюдения для когорты E и к 9–10-м сут приема и в первые сутки отмены Рефралона (только QTc) для когорты F, составив соответственно 40–43 мс для QT и 35–47 мс для QTc. Эти изменения, составляющие 10–12% от исходных значений и соответствующие результатам доклинических испытаний, можно расценивать как клинически значимые и допустимые.

В когортах многократного приема препарата происходил постепенный прирост ФК параметров. При этом в когорте F на 8–10-й день отмечено достижение стационарного состояния (равновесия между процессами всасывания и элиминации лекарственного препарата), что соответствует динамике интервалов QT/QTc на ЭКГ, постепенному и контролируемому их удлинению до значений, стабильно находящихся в пределах референтных границ при многократном приеме препарата в дозе 2 мг.

В когортах A–E не установлено изменения ЧСС на фоне приема Рефралона. Только в когорте F различия в ЧСС в последний день приема Рефралона и в первые 2 дня его отмены были достоверны. Максимальное число нарушений СА-проводимости отмечалось в когорте D однократного приема 6 мг Рефралона. В когортах E и F длительного приема отмечено по 1 случаю снижения ЧСС менее 50 уд/мин в дневное время. Важно отметить, что это была не стойкая брадикардия, а последовательность из 3 сердечных циклов, образующих ЧСС в соответствии с критериями ХМ ЭКГ. Только у 1 пациента когорты F выявлена 1 пауза за счет СА-блокады 2-й ст. Все установленные нарушения проводимости были кратковременными и бессимптомными. Выявленные нарушения ритма и проводимости не были дозозависимыми. Ввиду отсутствия данных ХМ ЭКГ «на чистом фоне», т. е. до или по окончании приема Рефралона, достоверно определить взаимосвязь зарегистрированных нарушений ритма и проводимости сердца с приемом препарата не представляется возможным.

Не обнаружено признаков влияния Рефралона на АВ-и внутрижелудочковое проведение, проявлений желудочкового аритмогенного действия.

Стax после перорального приема даже максимальной дозы 6 мг была в 9 раз ниже, а при многократном приеме дозы 2 мг на 9–10-й день в 5 раз меньше таковой при в/в введении. Относительная биодоступность для препарата Рефралон в таблетированной форме в дозе 1 мг составляет 8,1%.

Ни в одной из когорт не отмечалось значимого изменения жизненно важных показателей и анализов крови и мочи как во время, так и после окончания приема препарата.

На основании полученных данных сделано заключение о хорошей переносимости и приемлемом профиле безопасности лекарственного препарата Рефралон, таблетки, в исследованных дозировках при его однократном и многократном приеме здоровыми добровольцами натошак. Это открывает путь для дальнейшего исследования его безопасности, а также эффективности в предотвращении приступов ФП / ТП в рамках II фазы клинических испытаний на пациентах.

Литература / References

- Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Владзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П. и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(2):193–199.
- Mironov N.Yu., Yuricheva Yu.A., Vlodzyanovskiy V.V., Sokolov S.F., Dzaurova K.M., Golitsyn S.P. et al. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2):193–199. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2021-03-05.
- Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Владзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П. и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 2: оценка безопасности лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(5):668–673.
 - Mironov N.Yu., Yuricheva Yu.A., Vlodzyanovskiy V.V., Sokolov S.F., Dzaurova K.M., Golitsyn S.P. et al. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part II: Assessment of Safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):668–673. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2021-10-06.
 - Lepeschkin E., Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram. *Circulation*. 1952;6(3):378–388. DOI: 10.1161/01.cir.6.3.378.
 - Funck-Brentano C., Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am. J. Cardiol*. 1993;72(6):17B–22B. DOI: 10.1016/0002-9149(93)90035-b.
 - Юричева Ю.А., Миронов Н.Ю., Дзаурова Х.М., Соколов С.Ф., Ахметов И.Р., Субочев А.Г. и др. Первые результаты клинического исследования таблетированной формы отечественного антиаритмического препарата III класса на здоровых добровольцах. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):55–62.
 - Yuricheva Yu.A., Mironov N.Yu., Dzaurova Kh.M., Sokolov S.F., Ahmetov I.R., Subochev A.G. et al. Clinical study of tablet form of domestic antiarrhythmic drug class III on healthy volunteers. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):55–62. (In Russ.). DOI: 10.17116/Cardiobulletin20221704155.
 - Гаглоева Д.А., Дзаурова Х.М., Зельберг М.А., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф. и др. Предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3527.
 - Gagloeva D.A., Dzaurova H.M., Zelberg M.A., Mironov N.Yu., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F. et al. Preliminary results of a prospective randomized study comparing the efficacy and safety of refralon and amiodarone in cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3527. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3527.
 - Миронов Н.Ю., Владзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В. и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):664–669. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669.
 - Mironov N.Y., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Y.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V., Chazov E.I. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part I: Study rationale, design and assessment of effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):664–669. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669.

Информация о вкладе авторов

Юричева Ю.А. – анализ и обобщение данных литературы, написания текста рукописи.

Дзаурова Х.М. – демонстрационный материал, подбор списка литературы.

Беляева М.М. – анализ и обобщение данных литературы, статистическая обработка данных.

Миронов Н.Ю. – обобщение результатов исследования, формулировка выводов.

Соколов С.Ф. – критический пересмотр текста рукописи.

Шерина Т.А. – планирование исследования и разработка его методологии.

Голицын С.П. – критический пересмотр и редактирование текста рукописи.

Information on author contributions

Yuricheva Yu.A. – literature data analysis, writing the text of the article.

Dzaurova Kh.M. – creation of demonstration material, list of references.

Beliaeva M.M. – literature and statistical data analysis.

Mironov N.Y. – generalization of research results, formulation of conclusions.

Sokolov S.F. – critical revision of the text of the article.

Sherina T.A. – research planning and development of its methodology.

Golitsyn S.P. – critical revision and editing of the text of the article.

Сведения об авторах

Юричева Юлия Александровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5532-6345.

E-mail: yu-minkova@yandex.ru.

Дзаурова Хава Муссаевна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4291-1040.

E-mail: dr_dzaurova@mail.ru.

Беляева Мария Михайловна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.

Information about the authors

Yulia A. Yuricheva, Senior Research Scientist, Department of Clinical Electrophysiology, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-5532-6345.

E-mail: yu-minkova@yandex.ru.

Khava M. Dzaurova, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Clinical Electrophysiology, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-4291-1040.

E-mail: dr_dzaurova@mail.ru.

Maria M. Beliaeva, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Clinical Electrophysiology, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-7990-4581.

E-mail: amble@inbox.ru.



Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0009-0002-7990-4581.

E-mail: amble@inbox.ru.

Миронов Николай Юрьевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6086-6784.

E-mail: nikmir.7ko@gmail.com.

Соколов Сергей Федорович, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5418-7796.

E-mail: sokolov@astrocard.ru.

Шерина Татьяна Андреевна, канд. мед. наук, медицинский директор, Контрактно-исследовательская организация «ЛАБМГМУ». ORCID 0000-0003-1649-1898.

E-mail: md@labmgmu.ru.

Голицын Сергей Павлович, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9913-9974.

E-mail: golitsyn@umail.ru.

 **Юричева Юлия Александровна**, e-mail: yu-minkova@yandex.ru.

Nikolay Y. Mironov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Interventional Methods of Diagnosis and Treatment of Heart Rhythm and Conduction Disorders and Syncopal Conditions, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-6086-6784.

E-mail: nikmir.7ko@gmail.com.

Sergey F. Sokolov, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Clinical Electrophysiology, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-5418-7796.

E-mail: sokolov@astrocard.ru.

Tatyana A. Sherina, Cand. Sci. (Med.), Medical Director of Contract Research Organization «LABMGMU». ORCID 0000-0003-1649-1898.

E-mail: md@labmgmu.ru.

Sergey P. Golitsyn, Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Officer, Department of Clinical Electrophysiology, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-9913-9974.

E-mail: golitsyn@umail.ru.

 **Yulia A. Yuricheva**, e-mail: yu-minkova@yandex.ru.

Received October 10, 2023

Поступила 10.10.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-151-158>
УДК 616.98:578.834.1]-06:616.12-008.318:616.124.2

Изменения кардиогемодинамики и нарушения ритма сердца у пациентов после коронавирусной инфекции

М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Е.В. Гончарова, Н.Н. Кушнарченко,
В.А. Мудров, Т.В. Калинкина, Я.В. Кудрявцева

Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, Российская Федерация, Чита, ул. Горького, 39а

Аннотация

Цель изучить нарушения ритма сердца и морфофункциональные изменения у пациентов через 3 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материал и методы. 96 больным, средний возраст 36 лет, пролеченным по поводу коронавирусной инфекции, через 3 мес. провели эхокардиографию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМЭКГ). Пациентов разделили на группы в зависимости от степени поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ): 1-я – 27 пациентов, КТ0, 2-я – 39 больных, КТ1-2, 3-я – 30 больных, КТ3–4; 22 пациента – контрольная группа. Статистика: учитывая распределения признаков, отличное от нормального, использовали непараметрические методы проверки гипотез.

Результаты. У больных, перенесших коронавирусную инфекцию, через 3 мес. выявлено нарушение проводимости ритма сердца. Установлено повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) (LF/HF): у пациентов 2-й группы значение медианы составило 5,9, в 3-й группе – 6,0; кроме того, снижался глобальный продольный систолический стрейн левого желудочка (ЛЖ) (–17,7 и –17,2 соответственно). У больных КТ3–4 повышалось систолическое давление в легочной артерии (37,0 мм рт. ст.), увеличивался размер левого предсердия, уменьшался сегментарный систолический стрейн ЛЖ в сравнении с изучаемыми группами ($p < 0,001$). Установлены корреляционные взаимосвязи между дисфункцией ЛЖ и нарушением вариабельности ритма сердца (ВРС), а также удлинением интервала QT ($p < 0,001$).

Заключение. У пациентов через 3 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции выявлены нарушения ритма сердца. У пациентов с умеренной и тяжелой степенью выраженности заболевания также повышается активность ВНС, снижается глобальный систолический стрейн ЛЖ. Кроме того, у больных КТ3–4 повышено систолическое давление в легочной артерии, увеличен размер левого предсердия, снижен сегментарный систолический стрейн ЛЖ.

Ключевые слова:	нарушение ритма, сердце, морфофункциональные изменения, левый желудочек.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование не имело спонсорской поддержки.
Соответствие принципам этики:	было получено информированное согласие от пациентов. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА № 117 от 10.11.2021 г.
Для цитирования:	Чистякова М.В., Говорин А.В., Гончарова Е.В., Кушнарченко Н.Н., Мудров В.А., Калинкина Т.В., Кудрявцева Я.В. Изменения кардиогемодинамики и нарушения ритма сердца у пациентов после коронавирусной инфекции. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):151–158. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-151-158 .

Changes in cardiohemodynamics and cardiac arrhythmias in patients after coronavirus infection

Marina V. Chistyakova, Anatoly V. Govorin, Elena V. Goncharova,
Natalia N. Kushnarenko, Viktor A. Mudrov, Tatiana V. Kalinkina,
Yana V. Kudryavtseva

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation,
39a, Gorky str., Chita, 672090, Russian Federation

Abstract

Aim: To study cardiac arrhythmias and morpho-functional changes in patients in 3 months after a coronavirus infection.

Material and methods. 96 patients, mean age 36 years, treated for coronavirus infection, after 3 months underwent Echo and Holter ECG monitoring. Patients were divided into groups depending on the degree of lung tissue damage according to computed tomography (CT): 1st - 27 patients CT0, 2nd - 39 patients CT1-2, 3rd - 30 patients CT3-4; 22 patients - control group. Statistics: considering the distribution of features different from normal, nonparametric methods of hypothesis testing were used.

Results. In patients recovered from coronavirus infection a violation of heart rhythm conduction was established after 3 months. An increase in the activity of the sympathetic part of the autonomic nervous system (LF/HF) was found: in patients of group 2, the median value was – 5.9, in group 3 – 6.0; in addition, the global longitudinal systolic strain of the left ventricle decreased (–17.7 and –17.2, respectively). In patients with CT3–4, systolic pressure in the pulmonary artery increased (37.0 mmHg), the size of the left atrium increased, and segmental systolic LV strain decreased in comparison with the studied groups ($p < 0.001$). Correlations between left ventricular dysfunction and heart rate variability disorders, as well as prolongation of the QT interval ($p < 0.001$) were established.

Conclusion. Cardiac arrhythmias were detected in patients in 3 months after the coronavirus infection. In patients with moderate and severe disease, the activity of the autonomic nervous system also increases, the global systolic strain of the left ventricle decreases. In addition, patients with CT3-4 increased systolic pressure in the pulmonary artery, increased the size of the left atrium, decreased segmental systolic strain of the left ventricle.

Keywords:	rhythm disturbance, heart, morpho-functional changes, left ventricle.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was carried out without sponsorship.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Educational Institution of Higher Education Chita State Medical Academy No. 117, 10.11.2021.
For citation:	Chistyakova M.V., Govorin A.V., Goncharova E.V., Kushnarenko N.N., Mudrov V.A., Kalinkina T.V., Kudryavtseva Y.V. Changes in cardiohemodynamics and cardiac arrhythmias in patients after coronavirus infection. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):151–158. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-151-158 .

Введение

Известно, что коронавирусная инфекция (COVID-19) является причиной увеличения числа обращений по поводу болезней системы кровообращения [1, 2]. Показано проникновение вируса в эндотелий сосудов с диффузным их поражением, воспалением, нарушением гемостаза и образованием микротромбов [1]. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как универсальный пусковой фактор развития миокардита, кардиомиопатии и сердечной недостаточности [2, 3]. Кроме того, известен высокий тропизм вируса к кардиомиоцитам, SARS-CoV-2 обнаружен в аутопсии сердечной ткани у пациентов, умерших от инфекции. А также установлено наличие вирусных частиц в кардиомиоцитах и клетках эндокарда при помо-

щи электронной микроскопии у пациентов, перенесших COVID-19 [4, 5].

Согласно данным литературы, повреждение миокарда остается нередко не диагностированным. Так, при обследовании спортсменов после перенесенной SARS-CoV-2 частота клинически выраженного миокардита составила 0,31%, после проведения диагностики сердца с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) частота миокардита увеличилась в 7,4 раза [6]. Около 78% пациентов, перенесших SARS-CoV-2 не менее чем две недели назад, получивших отрицательный результат на наличие вируса SARS-CoV-2 и не имеющих респираторных симптомов, имели различные изменения на МРТ сердца, а также выпот в полости перикарда [7, 8].

При изучении сердечно-сосудистой системы в отделенном периоде (через год после заболевания) впервые выявлялись изменения геометрии желудочков сердца, сопровождающиеся нарушением их функции, увеличением частоты развития артериальной гипертензии и сердечной недостаточности [9]. Кроме того, у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, были выявлены такие заболевания, как артериит, тромбоваскулит, перикардит и эндокардит [10, 11].

Между тем наиболее частыми осложнениями коронавирусной инфекции являются нарушения ритма сердца. Известно, что у пациентов, перенесших COVID-19, возможно развитие как тахи-, так и брадиаритмий, фибрилляции предсердий, развитие желудочковой экстрасистолы, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии [12] и удлинение интервала QT [13].

Цель нашего исследования: изучение нарушения ритма сердца и морфофункциональных изменений у пациентов через 3 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материал и методы

96 пациентам, пролеченным по поводу коронавирусной инфекции, через 98,0 (92,0; 103,0) дней после установления диагноза провели эхокардиографию с тканевым доплерографическим исследованием и холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМЭКГ). Вирусный генез поражения был лабораторно подтвержден (носоглоточный ПЦР РНК коронавируса SARS-CoV-2 положительный). Все переболевшие коронавирусной инфекцией до болезни были практически здоровые, хронические заболевания, патологию сердечно-сосудистой системы отрицали. Набор пациентов осуществляли в период с июня по ноябрь 2020 г.

У большинства больных была двухсторонняя, полисегментарная, вирусно-бактериальная пневмония, по данным компьютерной томографии (КТ). Всех участников исследования разделили на 3 группы в зависимости от степени поражения легочной ткани, по данным компьютерной томографии (КТ): 1-я группа включала 27 пациентов с КТ0; 2-я группа – 39 пациентов с КТ1-2; 3-я – 30 больных с тяжелым течением КТ3 (19 человек) и КТ4 (11 пациентов). Возраст больных 1-й группы составил 35,5 [23,0; 47,0] лет, 2-й – 35,9 [35,2; 48,0] лет, 3-й – 36,7 [35,3; 47,4] лет. В 3-й группе большинство больных – 17 (56%) – имели избыточный вес, их индекс массы тела составил 25,2 [22,7; 27,4] кг/м², тогда как в 1-й группе – 22,5 [21,7; 23,4] кг/м² ($p_{1-3} = 0,001$), во 2-й – 23,4 [21,6; 24,8] кг/м² ($p_{2-3} = 0,04$). Контрольная группа включала 22 здоровых добровольца соответствующего возраста, не привитых и не переносивших COVID-19 (набор контрольной группы осуществляли в августе 2020 г).

Пациенты 1-й группы принимали противовирусные препараты, витамин С, диазолин. Больные 2-й и 3-й групп получали антибиотики из группы макролидов, цефалоспорины III поколения, антикоагулянты, отхаркивающие и противовирусные препараты. Кроме того, 32% пациентам 2-й группы и всем больным 3-й группы был назначен гидроксихлорохин по схеме. Лечение исследуемых проводилось согласно временным рекомендациям 13-й версии МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, действующим до 22 февраля 2022 г. Необходимо отметить, что в настоящий момент препарат гидроксихлорохин исключен из перечня реко-

мендуемой терапии на всех стадиях заболевания.

В исследование не включали пациентов старше 48 лет, лиц с заболеваниями сердца и тяжелой сопутствующей патологией.

Выполняли доплер-эхокардиографию по стандартной методике на аппарате VIVID E95. Размеры левого предсердия изучали по длинной оси левого желудочка (ЛЖ) и в апикальной позиции. Систолическое давление в легочной артерии изучали по скорости трикуспидальной регургитации.

Глобальную продольную деформацию ЛЖ исследовали методом не-доплеровского режима двухмерной серошкальной деформации из верхушечного доступа, регистрировали миокард с оптимальной визуализацией всех сегментов, с частотой кадров от 50 до 80 в секунду при стабильной регистрации ЭКГ. Четко трассировали эндокард, эпикардальная поверхность трассировалась автоматически. Программа рассчитывала смещение картины пятен в пределах зоны интереса на протяжении сердечного цикла. После оптимизации зоны интереса программным обеспечением генерировались кривые стрейна для каждого сегмента.

ХМЭКГ проводили при помощи комплекса Astrocad. Анализ показателей variability ритма сердца (BPC) осуществлялся в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества по электростимуляции и электрофизиологии. BPC изучали на основе статистического анализа, полученного при холтеровском мониторировании 24-часовой записи ЭКГ с расчетом следующих показателей:

1) временных: средней частоты сокращений сердца в 1 мин, стандартного отклонения от средней продолжительности синусовых интервалов RR (SDNN), среднего стандартного отклонения RR всех 5-минутных фрагментов записи (SDANN), средней стандартных отклонений от средних значений длительности интервалов RR всех 5-минутных участков записи ЭКГ (индекс SDNN), среднеквадратического отклонения средней суммы квадратов различий между продолжительностью соседних интервалов RR (RMSSD), процента последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс (pNN50);

2) спектральных, полученных с помощью быстрого преобразования Фурье: мощности спектра BPC в диапазоне высоких частот (0,15–0,40 Гц) – HF, мощности спектра BPC в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц) – LF, отношения LF/HF.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ЧГМА. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS STATISTICS Version 25.0. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась по критерию Шапиро – Уилка. С учетом того, что распределение признаков отличалось от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представлены в виде медианы и межквартильного промежутка, $Me [Q_1; Q_3]$. Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. Для сравнения количественных признаков в независимых 1–4-й группах использовался критерий Краскела – Уоллиса. При наличии статистически значимых различий проводились попарные апостериорные

сравнения с помощью критерия Манна – Уитни с учетом поправки Бонферрони. Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для сравнения номинальных показателей в группах использовали критерий χ^2 Пирсона. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$ [14].

Результаты

При обследовании пациентов через 3 мес. – 98,0 (92,0;103,0) дней после установления диагноза «новая коронавирусная инфекция (COVID-19)» – переболевшие жаловались на боли, чувство тяжести в области сердца: 2 (7%) в 1-й группе, 4 (10%) во 2-й, 5 (16,6%) человек в 3-й группе ($\chi^2 = 1,3$; $df = 2$; $p = 0,52$). Артериальная гипертензия выявлена у 4 (14,8 %) больных в 1-й группе, 6 (15,3 %) пациентов во 2-й и 11 (36,6 %) в 3-й группе ($\chi^2 = 5,6$; $df = 2$; $p = 0,06$). Стойкую гипотензию отмечали 2 (6%) представителей 3-й группы ($\chi^2 = 4,5$; $df = 2$; $p = 0,11$).

Когнитивные расстройства, в частности нарушение памяти, внимания, наблюдались у 4 (13,3%) пациентов 3-й группы ($\chi^2 = 9,2$; $df = 2$; $p = 0,01$). На нарушение сна жаловались 16 (59,2%) пациентов 1-й группы, 21 (71%) пациент 2-й и 26 (86,6%) больных 3-й группы ($\chi^2 = 8,8$; $df = 2$; $p = 0,01$). Было показано, что через 3 мес. после заболевания клинически выраженная тревога была у 4 (10,2%) пациентов 2-й группы и у 7 (23,3%) 3-й группы, при этом уровень депрессии у всех находился в пределах нормальных значений ($\chi^2 = 7,7$; $df = 2$; $p = 0,02$) (оценивали по шкале HADS).

При анализе структурно-функциональных показателей сердца после перенесенной коронавирусной инфекции отмечалось увеличение индексированного объема левого предсердия во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой. При этом данный показатель у больных 3-й группы составил 31 мл/м² и был на 16% больше, чем у пациентов 2-й группы (табл. 1). Систолическое давление в легочной артерии у пациентов с КТЗ–4 составило 37,0 [36,5; 38,6] мм рт. ст., что характеризует наличие умеренной легочной гипертензии.

При изучении продольной деформации ЛЖ у пациентов 3-й группы отмечалось снижение сегментарного систолического стрейна в базальных и медиальных (переднебоковом, заднебоковом и заднем) сегментах ЛЖ. Кроме того, у пациентов 2-й и 3-й групп было установлено снижение глобального систолического стрейна ЛЖ.

При изучении ВРС у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, было выявлено снижение параметра SDNN, отражающего общую (суммарную) ВРС и показателя SDANN (стандартное отклонение средних значений SDNN за 5-минутные сегменты 24-часовой записи) по сравнению со здоровыми лицами. Также отмечалось снижение показателя rNN50 (%), характеризующего долю последовательных интервалов RR, различие между которыми превышает долю последовательных интервалов 50 мс%, свидетельствующего о влиянии парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Напротив, у пациентов 2-й и 3-й групп отмечалось повышение параметра LF/HF – характеризующего повышение активности симпатического отдела ВНС (табл. 2).

По данным ХМЭКГ, у пациентов 2-й и 3-й групп была установлена атриовентрикулярная (АВ) блокада I и II степени (табл. 3). Кроме того, у всех переболевших ко-

ронавирусной инфекцией установлены желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма сердца.

Установлена корреляционная зависимость между глобальным систолическим стрейном ЛЖ и параметром SDNN ($r = 0,54$; $p < 0,001$), показателем интервала QT ($r = 0,67$; $p < 0,001$) и тяжестью заболевания (КТЗ–4) ($r = 0,73$; $p < 0,001$).

Обсуждение и заключение

Таким образом, у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, через 3 мес. отмечается нарушение ритма сердца. У пациентов с умеренной и тяжелой степенью выраженности заболевания также установлено повышение активности симпатического отдела ВНС, снижался глобальный продольный систолический стрейн ЛЖ. Кроме того, у больных КТЗ–4 повышалось систолическое давление в легочной артерии, увеличивался размер левого предсердия и уменьшался сегментарный систолический стрейн ЛЖ.

Учитывая полученные нами данные, можно предположить, что у пациентов, перенесших COVID-19, происходит повреждение эндотелия сосудистого русла [1, 15] вследствие системного повышения провоспалительных цитокинов с развитием отека эндотелия, его дисфункцией и формированием повреждения сердечной мышцы. Возможно, что в результате репликации вируса в клетках миокарда происходит его поражение с развитием микроангиопатий и тромбозов, нарушением клеточной функции и развитием фиброза миокарда [1, 3], что проявляется повышенной жесткостью, снижением глобальной и сегментарной продольной деформации ЛЖ. В основе легочной гипертензии, вероятно, лежит длительно сохраняющийся эндотелиит сосудов малого круга кровообращения вследствие активности факторов воспаления, цитокинов и иммунных комплексов [1, 2].

Кроме того, возможно и развитие постковидных изменений в легких с формированием фиброза, что способствует сохранению легочной гипертензии после «выздоровления» и ремоделированию левого предсердия. Гипоксия и электролитные нарушения, развивающиеся из-за поражения легких, гиперактивность симпатической нервной системы, а также асинхронизация между сегментами вследствие разницы в активации миокарда в условиях повышенной постнагрузки предрасполагают к развитию аритмий и нарушению проводимости в сердце [11]. Применение препаратов для лечения коронавирусной инфекции, таких как гидроксихлорохин, антибиотики, противовирусные средства, способствует удлинению интервала QT с возможным развитием полиморфной желудочковой тахикардии и внезапной смерти [13]. Наличие избыточного веса у большинства тяжелых больных также может быть причиной кардиогемодинамических изменений.

Установленные корреляционные связи, вероятно, подтверждают, взаимосвязь дисфункции ЛЖ и нарушения ВРС, а также удлинение интервала QT.

Таким образом, у пациентов через 3 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции выявлены нарушения ритма сердца. У пациентов с умеренной и тяжелой степенью выраженности заболевания также повышается активность ВНС, снижается глобальный систолический стрейн ЛЖ. Кроме того, у больных КТЗ–4 повышено систолическое давление в легочной артерии, увеличен размер левого предсердия, снижен сегментарный систолический стрейн ЛЖ.

Таблица 1. Кардиогемодинамические показатели у пациентов через 3 месяца после коронавирусной инфекции
Table 1. Cardiohemodynamic parameters in patients in 3 months after coronavirus infection

Параметры исследования Research parameters	Контрольная группа Control group, n = 22	Исследуемые группы Studied groups			Краuskel – Уоллиса Kruskal – Wallis	Тестовая статистика Test's statistics	
		1-я группа (КТ0) Group 1 (CT0), n = 27	2-я группа (КТ1–2) Group 2 (CT1–2), n = 39	3-я группа (КТ3–4) Group 3 (CT3–4) n = 30		Сравнение с контрольной группой Comparison with the control group	Манна – Уитни Mann – Whitney
Инд. объем ЛП, мл/м ² Ind. LA volume, ml/m ²	24,0 [23,0; 24,1]	27,0 [27,1; 29,0]	26,9 [24,5; 26,9]	31,0 [30,3; 33,6]	H = 24,74, p < 0,001	U_{к1} = 81,5, p_{к1} < 0,001 U_{к2} = 263,5, p_{к2} = 0,04 U_{к3} = 43,0, p_{к3} < 0,001	U₁₋₂ = 400,0, p₁₋₂ = 0,09 U₁₋₃ = 138, p₁₋₃ < 0,001 U₂₋₃ = 203,5, p₂₋₃ < 0,001
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. Systolic pressure in the pulmonary artery, mm Hg	26,5 [25,5; 27,4]	30,0 [29,6; 32,4]	30,0 [29,8; 31,3]	37,0 [34,7; 38,7]	H = 9,36, p = 0,009	U_{к1} = 8,0, p_{к1} < 0,001 U_{к2} = 109,0, p_{к2} < 0,001 U_{к3} = 25,5, p_{к3} < 0,001	U₁₋₂ = 393, p₁₋₂ = 0,07 U₁₋₃ = 214, p₁₋₃ = 0,002 U₂₋₃ = 271,5, p₂₋₃ < 0,001
3-й сегмент 3 segment	-20,0 [-18,2; -21,0]	-19,0 [1-8,9; -20,3]	-19,0 [-18,5; -20,0]	-15,0 [-14,7; -16,9]	H = 21,74, p < 0,001	U_{к1} = 111,0, p_{к1} = 0,001 U_{к2} = 146, p_{к2} < 0,001 U_{к3} = 140, p_{к3} = 0,002	U₁₋₂ = 469,0, p₁₋₂ = 0,71 U₁₋₃ = 133,0, p₁₋₃ = 0,001 U₂₋₃ = 55, p₂₋₃ < 0,001
4-й сегмент 4 segment	-18,0 [-17,0; -19,1]	-19,0 [-18,2; -19,3]	-19,0 [-18,3; -19,4]	-14,5 [-14,2; -16,5]	H = 14,69, p = 0,002	U_{к1} = 172,0, p_{к1} = 0,03 U_{к2} = 149,0, p_{к2} = 0,01 U_{к3} = 108, p_{к3} < 0,001	U₁₋₂ = 511,0, p₁₋₂ = 0,31 U₁₋₃ = 180,0, p₁₋₃ = 0,005 U₂₋₃ = 335,0, p₂₋₃ = 0,004
5-й сегмент 5 segment	-18,0 [-18,0; -19,3]	-18,0 [-17,6; -18,8]	-20,0 [-18,9; -20,5]	-17,0 [-15,4; -17,8]	H = 19,89, p < 0,001	U_{к1} = 231, p_{к1} = 0,165 U_{к2} = 102,0, p_{к2} = 0,01 U_{к3} = 51,4, p_{к3} < 0,001	U₁₋₂ = 458,0, p₁₋₂ = 0,372 U₁₋₃ = 417, p₁₋₃ = 0,004 U₂₋₃ = 107,0, p₂₋₃ < 0,001
9-й сегмент 9 segment	-18,0 [-17,1; -19,3]	-21,0 [-19,4; -21,1]	-22,0 [-20,8; -22,1]	-15,5 [-14,4; -16,3]	H = 37,24, p < 0,001	U_{к1} = 164, p_{к1} = 0,02 U_{к2} = 114, p_{к2} = 0,001 U_{к3} = 73,0, p_{к3} < 0,001	U₁₋₂ = 458,0, p₁₋₂ = 0,37 U₁₋₃ = 163,0, p₁₋₃ = 0,001 U₂₋₃ = 159, p₂₋₃ < 0,001
10-й сегмент 10 segment	-18,0 [-16,1; -19,3]	-20,0 [-19,2; -20,3]	-21,0 [-20,2; -21,5]	-14,0 [-12,7; -14,8]	H = 36,14, p < 0,001	U_{к1} = 182, p_{к1} = 0,05 U_{к2} = 217,0, p_{к2} = 0,005 U_{к3} = 155,0, p_{к3} = 0,003	U₁₋₂ = 430,0, p₁₋₂ = 0,20 U₁₋₃ = 123,0, p₁₋₃ < 0,001 U₂₋₃ = 148,0, p₂₋₃ < 0,001
11-й сегмент 11 segment	-18,0 [-15,5; -21,3]	-21,0 [-20,4; -21,6]	-21,0 [-20,1; -21,8]	-16,0 [-15,6; -17,6]	H = 33,74, p < 0,001	U_{к1} = 57, p_{к1} = 0,001 U_{к2} = 227,0, p_{к2} = 0,005 U_{к3} = 148,0, p_{к3} < 0,001	U₁₋₂ = 468, p₁₋₂ = 0,44 U₁₋₃ = 146,0, p₁₋₃ < 0,001 U₂₋₃ = 155,0, p₂₋₃ < 0,001
Avg	-24,7 [-21,1; -24,7]	-21,0 [-21,1; -22,4]	-17,7 [-17,7; -17,9]	-17,2 [-17,2; -18,0]	H = 46,01, p < 0,001	U_{к1} = 108,0, p_{к1} = 0,01 U_{к2} = 20,0, p_{к2} < 0,001 U_{к3} = 218, p_{к3} = 0,006	U₁₋₂ = 298,0, p₁₋₂ = 0,97 U₁₋₃ = 223,0, p₁₋₃ = 0,004 U₂₋₃ = 436,0, p₂₋₃ = 0,233

Примечание: инд. объем левого предсердия, мл/м² – индекс объема левого предсердия, систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. 3й сегмент – базальный переднебоковой сегмент, 4й сегмент – базальный заднебоковой сегмент, 5й базальный задний сегмент, 9й сегмент – средний переднебоковой сегмент, 10й сегмент – средний заднебоковой сегмент, 11й сегмент – базальный переднебоковой сегмент, 4й сегмент – базальный заднебоковой сегмент, 11й сегмент – средний задний сегмент, Avg – глобальный систолический стрейн левого желудочка.

Note: Ind. LA volume, ml/m² – left atrium volume index, systolic pressure in the pulmonary artery, segment 3 – basal anterolateral segment, segment 4 – basal posterolateral segment, segment 5 – basal posterolateral segment, segment 9 – middle anterolateral segment, segment 10 – middle posterolateral segment, segment 11 – middle posterior segment, Avg – global systolic strain of the left ventricle.

Таблица 2. Показатели холтеровского мониторинга электрокардиограммы через 3 месяца после коронавирусной инфекции
Table 2. Holter indicators in 3 months after coronavirus infection

Параметры исследования Research parameters	Исследуемые группы Studied groups			Краскела – Уоллиса Kruskal – Wallis	Тестовая статистика Test's statistics	
	1-я группа (КТ0), n = 27 Group 1 (CT0), n = 27	2-я группа (КТ1–2), n = 39 Group 2 (CT1–2), n = 39	3-я группа (КТ3–4), n = 30 Group 3 (CT3–4), n = 30		Манна – Уитни Mann – Whitney	Сравнение с контрольной группой Comparison of the studied groups
SDNN (мс)	178,0 [163,5; 178,2]	127,0 [127,0; 144,1]	112,5 [95,4; 213,1]	H = 51,38, p < 0,001	$U_{1-2} = 69,0, p_{1-2} < 0,001$; $U_{1-3} = 77,0, p_{1-3} < 0,001$; $U_{2-3} = 48,5, p_{2-3} < 0,001$	$U_{1-2} = 323, p_{1-2} = 0,007$; $U_{1-3} = 65, p_{1-3} < 0,001$; $U_{2-3} = 46, p_{2-3} < 0,001$
SDANN (мс)	154,0 [144,7; 157,9]	130,0 [115,3; 130,7]	115,0 [109,6; 216,0]	H = 59,9, p < 0,001	$U_{1-2} = 46,0, p_{1-2} < 0,001$; $U_{1-3} = 37,0, p_{1-3} < 0,001$; $U_{2-3} = 61,5, p_{2-3} < 0,001$	$U_{1-2} = 323, p_{1-2} = 0,007$; $U_{1-3} = 115, p_{1-3} < 0,001$; $U_{2-3} = 105, p_{2-3} = 0,001$
pNN50 (%)	34,6 [24,0; 34,6]	8,8 [7,9; 11,8]	4,6 [4,6; 34,9]	H = 61,73, p < 0,001	$U_{1-2} = 111,0, p_{1-2} < 0,001$; $U_{1-3} = 117,0, p_{1-3} < 0,001$; $U_{2-3} = 85, p_{2-3} < 0,001$	$U_{1-2} = 220, p_{1-2} = 0,007$; $U_{1-3} = 77, p_{1-3} < 0,001$; $U_{2-3} = 96, p_{2-3} < 0,001$
LF/HF	2,9 [2,7; 3,3]	5,9 [5,5; 7,2]	6,0 [2,7; 6,1]	H = 39,03, p < 0,001	$U_{1-2} = 77,5, p_{1-2} < 0,001$; $U_{1-3} = 75, p_{1-3} < 0,001$; $U_{2-3} = 66, p_{2-3} < 0,001$	$U_{1-2} = 105, p_{1-2} < 0,001$; $U_{1-3} = 74,0, p_{1-3} < 0,001$; $U_{2-3} = 455, p_{2-3} = 0,32$

Примечание: SDNN (мс) – суммарная вариабельность сердечного ритма, SDANN (мс) – стандартное отклонение средних значений SDNN, pNN50 (%) – доля последовательных интервалов RR, LF/HF – показатель, отражающий активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Note: SDNN (ms) is the total heart rate variability, SDANN (ms) is the standard deviation of the mean values of SDNN, pNN50 (%) is the proportion of consecutive RR intervals, LF/HF is an indicator reflecting the activity of the parasympathetic division of the autonomic nervous system.

Таблица 3. Нарушения ритма и проводимости у пациентов через 3 месяца после коронавирусной инфекции
Table 3. Rhythm and conduction disorders in patients in 3 months after coronavirus infection

Параметры исследования Research parameters	1-я группа (КТ0) Group 1 (CT0), n = 27	2-я группа (КТ1–2) Group 2 (CT1–2), n = 39	3-я группа (КТ3–4) Group 3 (CT3–4), n = 30	Х ² критерий Пирсона X ² Pearson criterion
АВ блокада I степени AV blockade of the I degree	0 (0%)	2 (5%)	3 (10%)	$X^2 = 2,9$ $df = 2$ $p = 0,24$
АВ блокада II степени (Мобитц-2) AV blockade of the II degree (Mobitz-2)	0 (0%)	3 (7,6%)	2 (6,6%)	$X^2 = 2,1$ $df = 2$ $p = 0,35$
Удлинение интервала QT Prolongation of the QT interval	0 (0%)	2 (5%)	5 (16%)	$X^2 = 6,3$ $df = 2$ $p = 0,04$
Наджелудочковая экстрасистолия Supraventricular extrasystole	6 (22%)	17 (43%)	15 (50%)	$X^2 = 5,0$ $df = 2$ $p = 0,08$
Желудочковая экстрасистолия Ventricular extrasystole	5 (18,5%)	9 (23%)	13 (43%)	$X^2 = 5,2$ $df = 2$ $p = 0,08$
Мерцательная аритмия Atrial fibrillation	0 (0%)	1 (2,5%)	2 (6%)	$X^2 = 2,2$ $df = 2$ $p = 0,34$
Неустойчивая наджелудочковая тахикардия Unstable supraventricular tachycardia	3 (11%)	2 (5%)	6 (20%)	$X^2 = 3,7$ $df = 2$ $p = 0,16$

Литература / References

- Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur. Heart J.* 2020;41(32):3038–3044. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
- Идрисова Г.Б., Галикеева А.Ш., Шарафутдинов М.А., Зиннурова А.Р., Валиев А.Ш. Особенности проявлений хронических заболеваний после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. *Уральский медицинский журнал.* 2022;21(3):15–20.
- Idrisova G.B., Galikeeva A.S., Sharafutdinov M.A., Zinnurova A.R., Valiev A.S. Peculiarities of manifestations of chronic diseases after a COVID-19 coronavirus infection. *Ural Medical Journal.* 2022;21(3):15–20. (In Russ.). DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-3-15-20.
- Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur. Heart J.* 2020;41(19):1798–1800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
- Basso C., Leone O., Rizzo S., De Gaspari M., van der Wal A.C., Aubry M.C. et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur. Heart J.* 2020;41(39):3827–3835. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa664.
- Dolhnikoff M., Ferreira Ferranti J., de Almeida Monteiro R.A., Duarte-Neto A.N., Soares Gomes-Gouvêa M., Viu Degaspere N. et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystemic inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020;4(10):790–794. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1.
- Daniels C.J., Rajpal S., Greenshields J.T., Rosenthal G. L., Chung E.H., Terrin M. et al. Prevalence of clinical and subclinical myocarditis in competitive athletes with recent SARS-CoV-2 Infection: Results from the bigten COVID-19 cardiac registry. *JAMA Cardiol.* 2021;6(9):1078–1087. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.2065.
- Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
- Шелковникова Т.А., Максимова А.С., Рюмшина Н.И., Мочула О.В., Ваизов В.Х., Усов В.Ю. и др. Обобщенный портрет пациента одного кардиологического центра в период пандемии COVID-19 по данным магнитно-резонансной томографии сердца с парамагнитным контрастным усилением. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(4):105–113.
- Shelkovnikova T.A., Maksimova A.S., Ryumshina N.I., Mochula O.V., Vaizov V.Kh., Ussov W.Yu. et al. Magnetic resonance imaging-derived portrait of cardiac patients in one specialized cardiovascular center during COVID-19 pandemic. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(4):105–113. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-105-113.
- Ярославская Е.И., Кривоножкин Д.В., Широков Н.Е., Горбатенко Е.А., Гультяева Е.П., Гаранина В.Д. и др. Клинико-эхокардиографический профиль пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через год после выписки в зависимости от глобальной продольной деформации левого желудочка. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(4):52–62.
- Yaroslavskaya E.I., Krivonozhkin D.V., Shirokov N.E., Gorbatenko E.A., Gultyayeva E.P., Garanina V.D. et al. Clinical and echocardiographic profile of patients one year after COVID-19 pneumonia depending on the left ventricular global longitudinal strain. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(4):52–62. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-52-62.
- Lindner D., Fitzek A., Bräuning H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1281–1285. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
- Kogan E., Berezovskiy Y., Blagova O., Kukleva A., Semyonova L., Gretsov E. et al. Morphologically, immunohistochemically and PCR proven lymphocytic viral peri-, endo-, myocarditis in patients with fatal COVID-19. *Diagn. Pathol.* 2022;17(1):31. DOI: 10.1186/s13000-022-01207-6.
- Gopinathannair R., Merchant F.M., Lakkireddy D.R., Etheridge S.P., Feigofsky S., Han J.K. et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: A global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2020;59(2):329–336. DOI: 10.1007/s10840-020-00789-9.
- Орлов Ф.А., Зайцев А.А., Кубенский Г.Е., Пантюхова Т.Н. Оценка длительности интервала QT у пациентов с COVID-19 на фоне лечения гидроксихлорохином и азитромицином. *Consilium Medicum.* 2020;22(12):15–19.
- Orlov F.A., Zaitsev A.A., Kubenskii G.E., Pantiukhova T.N. Assessment of the duration of QT interval in patients with COVID-19 during treatment with hydroxychloroquine and azithromycin. *Consilium Medicum.* 2020;22(12):15–19. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200540.
- Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник.* 2020;(1):140–150.
- Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of quantitative traits in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2020;(1):140–150. (In Russ.). DOI: 10.52485/19986173_2020_1_140.
- Гамаюнов Д.Ю., Калягин А.Н., Синькова Г.М., Рыжкова О.В., Варавко Ю.О. Постковидный синдром и хроническая сердечная недостаточность: актуальные вопросы. *Доктор.Ру.* 2022;21(6):13–18.
- Gamayunov D.Y., Kalyagin A.N., Sinkova G.M., Ryzhkova O.V., Varavko Y.O. Postcovid syndrome and chronic heart failure: topical issues. *Doctor.Ru.* 2022;21(6):13–18. (In Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-13-18.

Информация о вкладе авторов

Чистякова М.В., Говорин А.В., Калинин Т.В., Мудров В.А. – дизайн исследования, выполнение экспериментов, интерпретация данных, написание первого варианта статьи.

Гончарова Е.В., Кушнаренко Н.Н., Кудрявцева Я.В. – интерпретация данных, написание рукописи.

Information on author contributions

Chistyakova M.V., Govorin A.V., Kalinkina T.V., Mudrov V.A. – study design, performance of experiments, data interpretation, and writing the first draft of the article.

Goncharova E.V., Kushnarenko N.N., Kudryavtseva Y.V. – data interpretation, and writing the manuscript.

Сведения об авторах

Чистякова Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6280-0757.

E-mail: m.44444@yandex.ru.

Говорин Анатолий Васильевич, д-р мед. наук, профессор, почетный ректор Читинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1340-9190.

E-mail: govorav@mail.ru.

Гончарова Елена Валерьевна, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой функциональной и функциональной и ультразвуковой диагно-

Information about the authors

Marina V. Chistyakova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-6280-0757.

E-mail: m.44444@yandex.ru.

Anatoly V. Govorin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Rector, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-1340-9190.

E-mail: govorav@mail.ru.

Elena V. Goncharova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-8583-5458.

E-mail: goncharelena188@yandex.ru.



стики, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8583-5458.

E-mail: goncharelena188@yandex.ru.

Кушнаренко Наталья Николаевна, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0350-0698.

E-mail: natalia.kushnarenko1@gmail.com.

Мудров Виктор Андреевич, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5961-5400.

E-mail: mudrov_viktor@mail.ru.

Калинкина Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7927-7368.

E-mail: kalink-tatyana@yandex.ru.

Кудрявцева Яна Витальевна, аспирант кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9082-1114.

E-mail: jo.water.103@yandex.ru.

 **Чистякова Марина Владимировна**, e-mail: m.44444@yandex.ru.

Natalia N. Kushnarenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Diseases of Pediatric and Dental Faculties, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-0350-0698.

E-mail: natalia.kushnarenko1@gmail.com.

Viktor A. Mudrov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical and Dental Faculties, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-5961-5400.

E-mail: mudrov_viktor@mail.ru.

Tatiana V. Kalinkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-7927-7368.

E-mail: kalink-tatyana@yandex.ru.

Yana V. Kudryavtseva, Postgraduate Student, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-9082-1114.

E-mail: jo.water.103@yandex.ru.

 **Marina V. Chistyakova**, E-mail: m.44444@yandex.ru.

Received February 12, 2023

Поступила 12.02.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-159-166>
УДК 616-018.2-007.17-071.3:576.362

Особенности антропометрических показателей как фенотипическая характеристика синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани

М.В. Дворниченко, Е.А. Геренг, М.Р. Карпова, Т.В. Саприна,
Д.В. Черняховская, Т.Ф. Насибов

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель исследования: определение ассоциации антропометрических показателей со степенью выраженности диспластического фенотипа в возрастной группе 14–18 лет.

Материал и методы. Проведено антропометрическое обследование 382 волонтеров, согласно рекомендациям Norton, Kevin по 54 показателям. Антропометрические числовые данные отдельных признаков, а также вычисленные процентное и абсолютное количество жировой, мышечной и костной компоненты и, соответственно, коэффициенты преобладания экто-, мезо- и эндоморфного компонентов в структуре соматотипа и индексы обработаны методами вариационной статистики для получения средних показателей. Анализ показателей физического развития подростков (рост к возрасту, индекс массы тела (ИМТ) к возрасту) производился в соответствии с методическими рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по системе Z-score с использованием программного обеспечения «WHO AnthroPlus» v.1.0.4. для детей 5–19 лет. Степень выраженности фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) формировалась по балльной системе с учетом наличия профессионального спорта в повседневной жизни волонтеров в прошлом и настоящем.

Результаты. Минимальная степень выраженности диспластического фенотипа была зарегистрирована в 20%, средняя – в 25% случаев, выраженные признаки НДСТ наблюдались у 55% юношей и девушек. В структуре антропометрических данных выявлены показатели, характеризующие НДСТ, особенно при выраженной степени проявления: высокий рост, увеличение обхвата грудной клетки, соотношений кисти к росту, стопы к росту и размаха рук к росту ($p < 0,05$). Среди обследованных с выраженными признаками НДСТ 59% занимались / занимаются профессиональным спортом, а именно высоко-статическими, средне-динамическими дисциплинами (гимнастика, фигурное катание, волейбол, легкая и тяжелая атлетика). При векторном анализе компонентов сомы обследованные со средней степенью (7–14 баллов) и выраженным фенотипом НДСТ (более 14 баллов) характеризуются большими индексами эндоморфия и мезоморфия ($p < 0,05$). При увеличении выраженности фенотипа НДСТ зарегистрировано увеличение количества и изменение качества ассоциаций среднего балла шкалы фенотипических проявлений с антропометрическими параметрами.

Заключение. Выявлена широкая распространенность фенотипических признаков НДСТ в репрезентативной выборке детей и подростков г. Томска. Установлена взаимосвязь частоты основных признаков НДСТ с физической активностью. Определены конституциональные особенности телосложения лиц с доклиническими проявлениями НДСТ. Зарегистрированы ассоциации степени выраженности НДСТ фенотипа с антропометрическими параметрами. Учитывая факт генотипической обусловленности телосложения и наследственный характер диспластического фенотипа, а также полученные данные, антропометрическое обследование с идентификацией соматотипа можно предложить в качестве скрининга НДСТ.

Ключевые слова:	антропометрия, соматотип, дети и подростки, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено при финансовой поддержке конкурса научно-технологических проектов молодых ученых ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 1 от 24.11.2021 г.).

✉ Дворниченко Марина Владимировна, e-mail: dvornichenko.mv@ssmu.ru.

Соответствие принципам этики:

исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 9138 от 06.06.2022 г.).

Для цитирования:

Дворниченко М.В., Геренг Е.А., Карпова М.Р., Саприна Т.В., Черныховская Д.В., Насибов Т.Ф. Особенности антропометрических показателей как фенотипическая характеристика синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(4):159–166. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-159-166>.

Features of anthropometric indicators as a phenotypic characteristic of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome

Marina V. Dvornichenko, Elena A. Gereng, Mariia R. Karpova,
Tatiana V. Saprina, Darya V. Chernyakhovskaya, Temur F. Nasibov

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634002, Russian Federation

Annotation

Aim: To determine the association of anthropometric indicators with the severity of dysplastic phenotype in the age group of 14–18 years.

Material and Methods. An anthropometric survey of 382 volunteers was conducted according to the recommendations of Norton, Kevin on 54 indicators. Anthropometric numerical data of individual traits, as well as the calculated percentage and absolute amount of fat, muscle and bone components, and, accordingly, the coefficients of the predominance of ecto-, meso- and endomorphic components in the somatotype structure and indices were processed by methods of variational statistics to obtain averages. The analysis of indicators of physical development of adolescents (height for age, body mass index (BMI) for age) was carried out in accordance with the methodological recommendations of the World Health Organization on the Z-score system using the software “WHO AnthroPlus” v.1.0.4. for children 5–19 years old. The degree of severity of the phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) was formed according to the point system, taking into account the presence of professional sports in the daily life of volunteers in the past and present.

Results. The minimum severity of the dysplastic phenotype was registered in 20% of cases, the average – in 25% of the examined, pronounced signs of UCTD were observed in 55% of boys and girls. In the structure of anthropometric data, the indicators characterizing UCTD were revealed, especially with a pronounced degree of manifestation: high growth, an increase in chest circumference, the ratio of hand to height, foot to height and arm span to height ($p < 0.05$). Among the surveyed with pronounced signs of UCTD, 59% were engaged in professional sports, namely high-static, medium-dynamic disciplines (gymnastics, figure skating, volleyball, light and weightlifting). In the vector analysis of the components of the catfish examined with an average degree (7–14 points) and a pronounced UCTD phenotype (more than 14 points) are characterized by large endomorphy and mesomorphy indices ($p < 0.05$). With an increase in the severity of the UCTD phenotype, an increase in the number and change in the quality of associations of the average score of the scale of phenotypic manifestations with anthropometric parameters was registered.

Conclusion. The wide prevalence of phenotypic signs of UCTD in a representative sample of children and adolescents in Tomsk was revealed. The relationship between the frequency of the main signs of UCTD and physical activity has been established. The constitutional features of the physique of persons with preclinical manifestations of UCTD are determined. Associations of the degree of severity of the UCTD phenotype with anthropometric parameters have been recorded. Taking into account the fact of genotypic conditioning of the physique and the hereditary nature of the dysplastic phenotype, as well as the data obtained, an anthropometric examination with the identification of the somatotype can be offered as a screening of UCTD.

Keywords:

anthropometry, somatotype, children and adolescents, undifferentiated connective tissue dysplasia.

Conflict of interest:

the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure:

the study was carried out with the financial support of the competition of scientific and technological projects of young scientists of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation (No. 1 dated 11.24.2021).

Adherence to ethical standards:

the study was carried out in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Helsinki Declaration and approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian Ministry of Health (No. 9138 from 06.06.2022).

For citation:

Dvornichenko M.V., Gereng E.A., Karpova M.R., Saprina T.V., Chernyakhovskaya D.V., Nasibov T.F. Features of anthropometric indicators as a phenotypic characteristic of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(4):159–166. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-159-166>.

Введение

В последнее время интерес к антропометрическим показателям детского и подросткового периода сконцентрирован на поиске ассоциаций с пищевым поведением и метаболическими нарушениями [1]. Между тем анализ конституциональных данных как генетически детерминированных позволяет определять фенотипические признаки наследуемой патологии на доклиническом этапе [2]. Принципиальными препятствиями широкого применения антропометрии в этом направлении является отсутствие нормативных справочных данных, референсных значений нормы, анализа и интерпретации показателей [3]. Например, дисплазия соединительной ткани как патология генетических дефектов волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани имеет фенотипические маркеры в виде гипермобильности суставов, эктодермальных признаков при дифференцированных формах [4, 5].

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ, код по МКБ-10 – M35.8) характеризуется клиническими проявлениями, не укладывающимися в структуру наследственных синдромов, имеет распространенность 1 : 5, а отдельные внешние проявления дисморфогенеза соединительной ткани среди молодых составляют 85,4%. Проблема диагностики НДСТ заключается в том, что не существует единого мнения о терминологии и диагностических критериях НДСТ, так как универсальных патологических поражений соединительной ткани, формирующих специфический фенотип, нет [6, 7]. Старшеклассники и студенты младших курсов находятся в критическом периоде проявлений НДСТ, когда объем соединительной ткани увеличивается пропорционально росту и развитию организма, в связи с чем изучение конституционально-типологических особенностей организма приобретает особое значение, медицинский и социальный интерес [8].

Литературные данные и проведенное нами ранее пилотное исследование подтвердили данные широкой распространенности диспластического фенотипа по результатам антропометрического обследования (индекс долихостеномиелии), анализу итогов опроса (анкета самооценка эктодермальных проявлений и тестов гипермобильности суставов) [9]. Комплексный подход к изучению состояния здоровья учащихся с позиций их соматотипа, определяющего их физическое развитие, психологические особенности, позволит использовать здоровьесберегающие технологии в сферах физического воспитания, учебного процесса и медицинского обслуживания.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 382 волонтера из числа учащихся старших классов и студентов г. Томска, что является репрезентативной выборкой при генераль-

ной совокупности возрастной группы 14–18 лет по Томской области 63 629 человек (чел.) и достаточно для достижения расчетной мощности статистических выводов 0,95. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 9138 от 06.06.2022 г.) и проводилось на базе кафедры анатомии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии. Предмет исследования был разъяснен волонтерам.

Критерии включения в исследование: возраст: от 14 до 18 лет включительно, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: отсутствие информированного согласия и согласия на обработку данных, наличие дифференцированных форм дисплазии соединительной ткани. Антропометрическое обследование проводилось согласно рекомендациям Norton, Kevin [10] по 54 показателям. Массу тела измеряли с помощью электронных весов (ВЭМ-150-Масса-К (А1), Россия, точность 0,1 кг), и рост – ростометром (ТВЕС модель Аа 2.893.002, Россия, точность 0,1 см).

Оценка охватов проводилась с помощью сантиметровой ленты, стандартные диаметры оценивались по показателям толстотного циркуля (КАФА 500 ISO 9002, DIN 862, Россия, точность 0,1 мм). Толщина кожных складок измерялась с точностью до полумиллиметра на правой и левой сторонах тела с помощью калипера (КАФА модель 138952, Россия, точность 0,1 мм). Функционально была проведена оценка сгибательной силы кисти методом кистевой динамометрии с помощью динамометров кистевых четырех типоразмеров ДК-25, ДК-50, ДК-100, ДК-140 (ДК.00.00ПС по ТУ 64-1-3842-84, Россия, 0,5 класса точности).

Согласно ГОСТ Р ИСО 15535-2012, антропометрические числовые данные отдельных признаков, а также вычисленные процентное и абсолютное количество жировой, мышечной и костной компоненты и, соответственно, коэффициенты преобладания экто-, мезо- и эндоморфного компонентов в структуре соматотипа [11] и индексы обработаны методами вариационной статистики для получения средних показателей. Анализ показателей физического развития подростков (рост к возрасту, индекс массы тела (ИМТ) к возрасту) производился в соответствии с методическими рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по системе Z-score с использованием программного обеспечения «WHO AnthroPlus» v.1.0.4. для детей 5–19 лет [12]. Степень выраженности фенотипических признаков НДСТ формировалась по балльной системе с учетом наличия профессионального спорта в повседневной жизни волонтеров в прошлом и настоящем из-за вероятности изменения некоторых антропометрических показателей под влиянием тренировочного процесса: низкая степень соответствовала сум-

ме менее 7 баллов, средняя 7–14 баллов, выраженный фенотип – более 14 баллов [1, 13, 14]. Исследование одномоментное (поперечное).

Способ создания выборки – нерандомизированный. Полученные данные в виде качественных и количественных признаков регистрировались и составили электронную базу данных «Медико-социальный портрет учащегося».

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета STATISTICA 10.0 for Windows. Из волонтеров были сформированы однородные группы сравнения по возрасту, полу, степени выраженности НДСТ. Количественные показатели описывались как средним значением (M) и стандартным отклонением (SD), так и медианой (Me) и межквартильным интервалом ($Q1$; $Q3$). Проверка на нормальность распределений количественных показателей осуществлялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова.

При соответствии нормальному закону распределения признака в исследуемых выборках проверка гипотезы о равенстве средних значений показателей в независимых группах проводилась с использованием t -критерия Стьюдента. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий показателей, не имеющих нормального распределения, применялся непараметрический U -критерий Манна – Уитни. Для анализа связей между исследуемыми показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Пороговый уровень значимости при проверке гипотез был принят равным 0,05. Корреляционная связь оценивалась как сильную при $r > 0,75$, умеренную – при $0,25 < r < 0,75$ и слабую – при $r < 0,25$ [15].

Результаты и обсуждение

Исследуемую группу составили 154 юноши и 228 девушек, средний возраст $15,9 \pm 1,5$ года. Установлены значения антропометрических данных возрастного периода 14–18 лет: средний рост юношей – $171,2 \pm 0,4$ см (173 (172; 183)), масса тела – $62,5 \pm 0,5$ кг (55 (49; 66)), окружность грудной клетки – $87,12 \pm 0,3$ см (71(68; 79)). Антропометрические показатели у девушек были несколько ниже: средний рост $166,02 \pm 0,3$ см (168(163; 177)), масса тела $60,13 \pm 0,3$ кг (60 (54,75; 72,75)), окружность грудной клетки $85,4 \pm 0,1$ см (88 (79,75; 91,25)). В ходе исследования произведена оценка физического развития подростков по системе Z-score; так, показатели роста юношей к возрасту 3% (6 чел.) отличались низкорослостью, у 9% (14 чел.) – ниже средних значений, 51% (79 чел.) имели средние показатели, 31% (48 чел.) – выше средних, 6% (7 чел.) высокорослые.

По результатам оценки ИМТ к возрасту у юношей для 2% (3 чел.) было характерно пониженное питание, для 46% (71 чел.) среднее, для 17% (26 чел.) повышенное питание, 35% (54 чел.) имели ожирение. Для девушек были получены следующие результаты: рост к возрасту у 8% (15 чел.) ниже среднего, 60% (137 чел.) были среднего роста, 21% (58 чел.) выше среднего, 11% (18 чел.) отличались высокорослостью. При оценке ИМТ к возрасту у девушек были получены следующие результаты: 3% (7 чел.) имели недостаточность питания, для 29% (66 чел.) было характерно пониженное питание, 58% (132 чел.) среднее, 8% (18 чел.) повышенное питание, 2% (5 чел.) имели ожирение. Зарегистрирована статистически значимая разница антропометрических показателей (рост, масса тела, обхват грудной клетки и отно-

сительная масса жировой ткани) по половому признаку ($p < 0,05$); между учащимися старших классов школ и студентами статистически значимой разницы не выявлено.

В целом, полученные данные позволили не учитывать половозрастные параметры при оценке взаимосвязи степени выраженности фенотипа НДСТ с конституциональными показателями. Минимальная степень выраженности диспластического фенотипа была зарегистрирована в 20% (76 чел.), средняя – в 25% случаев (96 чел.), выраженные признаки НДСТ наблюдались у 55% юношей и девушек (210 чел.).

В структуре антропометрических данных выявлены показатели, характеризующие НДСТ, особенно при выраженной степени проявления: высокий рост, увеличение обхвата грудной клетки, соотношений кисти к росту, стопы к росту и размаха рук к росту ($p < 0,05$) (табл. 1).

Признаки диспластического фенотипа в детском и подростковом периоде (гибкость, пластичность, высокий рост) зачастую становятся фактором выбора спортивной карьеры [4]. Этот факт был подтвержден в нашем исследовании: среди обследованных с выраженными признаками НДСТ 59% (124 чел.) занимались / занимаются профессиональным спортом, а именно высоко-статическими, средне-динамическими дисциплинами (гимнастика, фигурное катание, волейбол, легкая и тяжелая атлетика).

Среди 40,1% (86 чел.) случаев выраженного фенотипа НДСТ в отсутствии в повседневной жизни физической активности была выявлена высокая распространенность положительного теста пассивного сгибания первого пальца (25%), переразгибания локтевого сустава (12%), положительный тест запястья (17%), увеличение длины среднего пальца (23%) по сравнению с частотой этих признаков среди волонтеров с выраженностью НДСТ фенотипа 7–14 балла (II группа).

Анализ компонентов соматотипа выявил высокий процент мышечной и костной тканей в конституции обследованных с выраженностью фенотипа более 14 баллов ($p < 0,05$). Увеличение относительной массы жировой ткани было характерно для волонтеров исследования при наличии фенотипа НДСТ уже более 7 баллов ($p < 0,05$) (см. табл. 1). При векторном анализе компонентов соматотипа обследованные со средней степенью (7–14 баллов) и выраженным фенотипом НДСТ (более 14 баллов) характеризуются большими индексами эндоморфия и мезоморфия ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

Конституциональная идентификация в группе волонтеров с рейтингом по шкале выраженности диспластического фенотипа от 0 до 14 в большинстве соответствовала эндоморфному типу телосложения (0–7 баллов – 51% (195 чел.), 7–14 баллов 47% (45 чел.)). Эндоморфный соматотип исследователями рассматривается как предрасполагающий фактор ряда хронических неинфекционных заболеваний. [16, 17]. Учитывая разнообразие систем соматотипирования, была проведена оценка физического развития по системе Z-score по нормативам ВОЗ с помощью программного продукта «WHO AnthroPlus» v.1.0.4. для детей 5–19 лет (табл. 2) [12].

При применении международных стандартов физического развития по показателю длина тела / рост к возрасту во всех группах по выраженности НДСТ выявлено преобладание нормальных значений (Z-score в диапазоне ± 2 стандартных отклонения). При этом для волонтеров II и III групп (выраженности диспластического фенотипа более 7 баллов) зарегистрированы случаи высокого

Таблица 1. Описательная статистика для антропометрических показателей, обследованных в зависимости от степени выраженности диспластического фенотипа
Table 1. Descriptive statistics for anthropometric indicators examined depending on the severity of the dysplastic phenotype (*)

Показатели Indicators	Степень выраженности НДСТ the degree of severity of UCTD						p-value		
	0–7 баллов, n = 76 0–7 points, n = 76		7–14 баллов, n = 96 7–14 points, n = 96		более 14 баллов, n = 210 more than 14 points, n = 210				
	M ± SD	Me (Q ₁ ; Q ₃)	M ± SD	Me (Q ₁ ; Q ₃)	M ± SD	Me (Q ₁ ; Q ₃)			
Средний балл степени выраженности НДСТ Average score for UCTD severity	3,57 ± 0,10	3,00 (2,11; 4,50)	8,67 ± 0,26	9,00 (8,00; 10,00)	14,48 ± 0,70	14,50 (13,00; 16,00)	p < 0,05 (1–2) p < 0,05 (1–3) p < 0,05 (2–3)		
Рост, см Height, cm	169,35 ± 0,15	171,00 (162,45; 178,00)	163,49 ± 0,26	170,00 (159,00; 175,00)	170,79 ± 0,64	170,00 (165,00; 177,00)	p < 0,05(2–3)		
Обхват грудной клетки, см Chest circumference, cm	86,5 ± 0,39	86,5 (80; 92)	84,69 ± 0,31	82 (77,25; 90)	85,31 ± 0,52	82 (77,75; 84)	p < 0,05(2–3)		
Соотношение The ratio	длины кисти к росту hand length to height	10,98 ± 0,23	9,29 (9,25; 9,59)	10,52 ± 0,78	9,44 (9,28; 10,02)	10,49 ± 0,11	10,29 (9,79; 10,79)	p < 0,05 (1–2) p < 0,05 (1–3) p < 0,05 (2–3)	
		длины стопы к росту foot length to height	14,07 ± 0,17	12,14 (10,87; 13,37)	14,12 ± 0,21	12,12 (10,75; 13,90)	14,25 ± 0,71	12,93 (11,66; 14,21)	p < 0,05 (1–2) p < 0,05 (1–3) p < 0,05 (2–3)
			размаха рук к росту arm span to height	0,91 ± 0,20	0,90 (0,89; 0,98)	1,00 ± 0,35	0,89 (0,88; 0,95)	0,99 ± 0,90	0,89 (0,88; 0,99)
Относительная масса костной ткани, % Relative bone mass, %	18,42 ± 0,51	17,98 (15,61; 19,97)	17,82 ± 0,94	17,22 (15,10; 20,15)	19,48 ± 0,17	16,38 (14,1; 19,66)	p < 0,05(2–3)		
Относительная масса жировой ткани, % Relative adipose tissue mass, %	16,44 ± 0,75	16,07 (9,35; 22,91)	24,62 ± 0,62	13,50 (21,03; 16,62)	24,02 ± 0,40	25,08 (19,80; 29,41)	p < 0,05(1–2) p < 0,05(1–3)		
Относительная масса мышечной ткани, % Relative muscle mass, %	29,74 ± 0,89	28,53 (23,57; 33,06)	31,64 ± 0,069	32,10 (25,10; 36,46)	39,98 ± 0,24	40,87 (34,02; 45,1)	p < 0,05(1–3)		
Индекс эндоморфия Endomorphy index	10,73 ± 0,56	10,53 (5,41; 15,22)	15,14 ± 0,18	13,82 (11,91; 18,50)	17,2 ± 0,04	16,85 (12,39; 22,4)	p < 0,05(1–2) p < 0,05(1–3)		
Индекс мезоморфия Mesomorphy index	21,02 ± 0,14	21,00 (19,10; 23,09)	19,39 ± 0,13	19,57 (18,51; 20,50)	19,75 ± 0,82	19,65 (18,00; 21,31)	p < 0,05(1–2) p < 0,05(1–3)		
Соматотип, Abs.(чел.) / отн., %	32% (122 чел. / people)	Эктоморф (Ectomorph)	28% (107 чел. / people)	Эктоморф (Ectomorph)	23% (88 чел. / people)	Эктоморф (Ectomorph)			
Соматотуре Somatotype	17% (65 чел. / people)	Мезоморф (Mesomorph)	25% (96 чел. / people)	Мезоморф (Mesomorph)	60% (229 чел. / people)	Мезоморф (Mesomorph)			
Abs. (per.) / rel., %	51% (195 чел. / people)	Эндоморф (Endomorph)	47% (179 чел. / people)	Эндоморф (Endomorph)	17% (65 чел. / people)	Эндоморф (Endomorph)			

Примечание: НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Note: UCTD – undifferentiated connective tissue dysplasia.

роста (25 чел.). Показатель масса тела к длине / росту у большинства обследованных определялся в пределах ± 2 стандартных отклонения (см. табл. 2). Избыточная масса тела определена у подростков без диспластических проявлений (38%, 29 чел.), что, скорее всего, объясняется минимальной физической нагрузкой волонтеров этой группы (55%, 42 чел.) (см. табл. 2).

Корреляционный анализ выявил количественные отличия ассоциаций степени выраженности фенотипических признаков НДСТ и антропометрических данных (рис. 1). При увеличении выраженности фенотипа НДСТ зарегистрировано увеличение количества и качества ассоциаций среднего балла шкалы фенотипических проявлений с антропометрическими параметрами.

Таблица 2. Оценка антропометрических показателей, обследованных в зависимости от степени выраженности диспластического фенотипа по системе Z-score

Table 2. Assessment of anthropometric indicators examined depending on the severity of the dysplastic phenotype according to the Z-score system

Группы Groups	I группа Group I <i>n</i> = 76	II группа Group II <i>n</i> = 96	III группа Group III <i>n</i> = 210
Отношение роста к возрасту Height to age ratio			
Низкорослость Dwarfism SDS: < -2	7% (5 человек / people)	1% (1 человек / man)	–
Ниже среднего Below the average SDS: -1 до -2	24% (18 человек / people)	10% (10 человек / people)	0,5% (1 человек / man)
Средний The average height SDS: от -1 до +1	45% (34 человека / people)	59% (57 человек / people)	60% (125 человек / people)
Выше среднего Above the average SDS: от +1 до +2	24% (19 человек / people)	22% (21 человек / people)	29,5 % (66 человек / people)
Высокорослость Tallness SDS: >+2	–	8% (7 человек / people)	9% (18 человек / people)
Отношение ИМТ к возрасту The ratio of BMI to age			
Недостаточность питания Malnutrition SDS% <-2	5% (4 человека / people)	1% (1 человек / man)	1% (2 человека / people)
Пониженное питание Reduced nutrition SDS: от -1 до -2	9% (7 человек / people)	16% (15 человек / people)	22% (47 человек / people)
Средний The average nutrition SDS: от -1 до +1	39% (30 человек / people)	66% (63 человека / people)	52% (110 человек / people)
Повышенное питание Increased nutrition SDS: от +1 до +2	38% (29 человек / people)	10% (10 человек / people)	2% (5 человек / people)
Ожирение Overweight SDS: >+2	9% (6 человек / people)	7% (7 человек / people)	23% (46 человек / people)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Note: SDS - standard deviation score, BMI – body mass index.

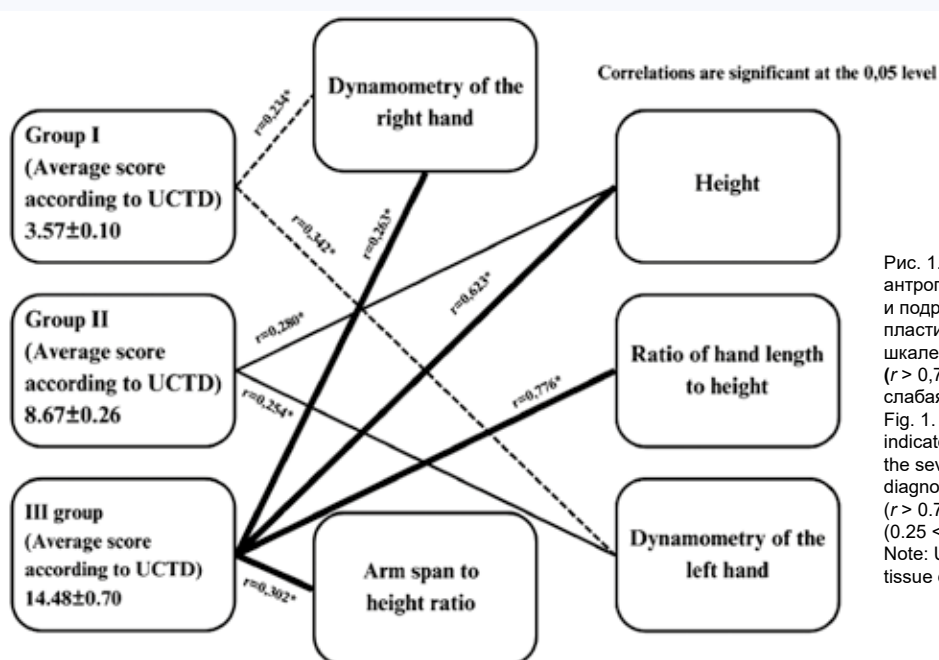


Рис. 1. Корреляционные связи между антропометрическими показателями детей и подростков и степень выраженности диспластического фенотипа по диагностической шкале. Сила корреляционной связи: сильная ($r > 0,75$), умеренная ($0,25 < r < 0,75$) и слабая ($r < 0,25$)
Fig. 1. Correlations between anthropometric indicators of children and adolescents and the severity of dysplastic phenotype on the diagnostic scale. Correlation strength: strong ($r > 0,75$), moderate ($0,25 < r < 0,75$) and weak ($r < 0,25$)
Note: UCTD – undifferentiated connective tissue dysplasia.

При выраженности НДСТ фенотипа более 14 баллов корреляционную связь между соотношением длины кисти и средним баллом НДСТ можно охарактеризовать как сильную ($r = 0,776$; $p < 0,05$), что согласуется с литературными данными о долихостомии как ведущем признаке дисплазии. Интерпретация анализа ассоциаций с точки зрения количественных показателей позволяет определить «жесткость» матрицы морфологических и функциональных параметров [18]. Например, при отсутствии признаков НДСТ диагностический рейтинг фенотипа слабо коррелировал с показателями динамометрии правой и левой кисти, в отличие от групп с признаками дисплазии (7 баллов и более). По данным функционального теста кистевой динамометрии, определенный индивидуальный профиль функциональной межполушарной асимметрии головного мозга [19] выявил большую долю амбидекстров (11,2%, 9 чел.) среди обследованных с минимальной выраженностью НДСТ фенотипа (по сравнению с группами рейтинга НДСТ 7–14 баллов (5%, 5 чел.) и более 14 баллов (3,5%, 8 чел.). Несмотря на высокие

показатели относительной костной и мышечной массы при наличии фенотипических признаков НДСТ, функциональность этих компонентов ограничена.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования выявлена широкая распространенность фенотипических признаков НДСТ в репрезентативной выборке детей и подростков г. Томска. Анализ антропометрических данных возрастной группы 14–18 лет позволил установить взаимосвязь частоты основных признаков НДСТ с физической активностью волонтеров. Определены конституциональные особенности телосложения лиц с доклиническими проявлениями НДСТ. Зарегистрированы ассоциации степени выраженности НДСТ фенотипа с антропометрическими параметрами. Учитывая факт генотипической обусловленности телосложения и наследственный характер диспластического фенотипа, а также полученные данные, антропометрическое обследование с идентификацией соматотипа можно предложить в качестве скрининга НДСТ.

Литература / References

1. Ключ Ю.А. Оценка межсистемных связей в структуре общей конституции у девушек и юношей на заключительном этапе взросления организма: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.03.01. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 2020.
Kljus Ju.A. Evaluation of intersystem connections in the structure of the general constitution in girls and boys at the final stage of the body's maturation. Dissertation. St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2020. (In Russ.).
2. Meaney F.J., Farrer L.A., Opitz J.M., Reynolds J.F., Clinical anthropometry and medical genetics: A compilation of body measurements in genetic and congenital disorders. *Am. J. Med. Genet.* 1986;25(2):343–359. DOI: 10.1002/ajmg.1320250221.
3. Shur N., Tigranyan A., Daymont C., Regier D.S., Raturi S., Roshan Lal T. et al. The past, present, and future of child growth monitoring: A review and primer for clinical genetics. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2023;191(4):948–961. DOI: 10.1002/ajmg.a.63102.
4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., Аббакумова Л.Н., Бржецкий В.В., Вершинина М.В., Воронцова Т.Н. и др. Дисплазия соединительной ткани. СПб: Элби; 2009:704.
Kadurina T.I., Gorbunova V.N., Abbakumova L.N., Brzheskij V.V., Vershinina M.V., Voroncova T.N. et al. Connective tissue dysplasia. St. Petersburg: Jelbi; 2009:704. (In Russ.).
5. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Иванова И.Л. Анализ показателей качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Архивъ внутренней медицины.* 2015;5(3):23–26.
Kononova N.Ju., Chernyshova T.E., Ivanova I.L. Analysis of quality of life indicators in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2015;5(3):23–26. (In Russ.).
6. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., Вершинина М.В., Викторова И.А., Громова О.А. и др. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2016;11(1):2–76.
Martyunov A.I., Nechaeva G.I., Akatova E.V., Vershinina M.V., Viktorova I.A., Gromova O.A. et al. National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical news of the north Caucasus.* 2016;11(1):2–76. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001.
7. Акатова Е.В., Богинская О.А., Вершинина М.В., Викторова И.А., Глозов А.В., Головской Б.В. и др. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: руководство для врачей. М.: КСТ Интерфорум; 2016:520.
Akatova E.V., Boginskaja O.A., Vershinina M.V., Viktorova I.A., Glotov A.V., Golovskoj B.V. et al. Connective tissue dysplasia in the practice of primary care physicians: a guide for doctors. Moscow: KST Interforum; 2016:520. (In Russ.).
8. Викторова И.А., Нечаева Г.И., Киселева Д.С., Калинина И.Ю. Дисплазия соединительной ткани: особенности амбулаторного ведения пациентов в различных возрастных периодах. *Лечащий врач.* 2014;9:76–81.
Viktorova I.A., Nechaeva G.I., Kiseleva D.S., Kalinina I.Ju. Connective tissue dysplasia: features of outpatient management of patients in different age periods. *Lechaschi Vrach.* 2014;9:76–81. (In Russ.).
9. Дворниченко М.В., Сизикова А.Е., Саприна Т.В., Пашкова Е.Н., Щербенко М.С., Хлусов И.А. и др. Клеточно-молекулярный скрининг дисплазии соединительной ткани у подростков-спортсменов (пилотное исследование). *Бюллетень сибирской медицины.* 2017;16(4):116–125.
Dvornichenko M.V., Sizikova A. E., Saprina T.V., Pashkova E.N., Shherbenko M.S., Khlusov I.A. et al. Cellular-molecular screening of connective tissue dysplasia in adolescent athletes (pilot study). *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017;16(4):116–125. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-116–125.
10. Norton K.I. Standards for anthropometry assessment. In book: Norton K.I., Eston R. *Kinanthropometry and exercise physiology.* 4-th edition London: Routledge; 2018;4:68–137. DOI: 10.4324/9781315385662-4.
11. Капилевич Л.В., Кабачкова А.В. Возрастная и спортивная морфология: практикум. Томск: Национальный Исследовательский Томский Государственный Университет; 2009:69.
Kapilevich L.V., Kabachkova A.V. Age and sports morphology: a practical course. Tomsk: National Research Tomsk State University; 2009:69. (In Russ.).
12. Программа ВОЗ Anthro для персональных компьютеров, версия 3: программное средство для оценки роста и развития детей во всем мире. Женева: ВОЗ; 2009.
WHO Anthro program for personal computers, version 3: a software tool for assessing the growth and development of children around the world. Geneva: WHO; 2009. URL: <http://who.int/childgrowth/software/en/> (20.05.2023).
13. Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г., Арутюнов Г.П., Баранов А.А., Бутолин Е.Г. и др. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). *Терапия.* 2019;5(7.33):9–42.
Akatova E.V., Anikin V.V., Arsent'ev V.G., Arutjunov G.P., Baranov A.A., Butolin E.G. Undifferentiated connective tissue dysplasia (draft clinical guidelines). *Therapy.* 2019;5(7.33):9–42. (In Russ.) DOI: 10.18565/therapy.2019.7.9–42.
14. Сизикова А.Е., Дворниченко М.В., Хлусов И.А., Саприна Т.В., Пашкова Е.Н. Способ диагностики дисплазии соединительной ткани у детей и подростков с учетом физической нагрузки. Приказ № 40 от 15.08.2017 по Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Sizikova A.E., Dvornichenko M.V., Hlusov I.A., Saprina T.V., Pashkova E.N. A method for diagnosing connective tissue dysplasia in children and adolescents, taking into account physical activity. Order No. 40 dat-

- ed 15.08.2017 on the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.).
15. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., Kalinina M.V., Biryukov A.P., Lastochkina E.M. et al. Strength of association. Report 2. Graduations of correlation size. *Medical Radiology and radiation safety*. 2019;64(6):12–24. DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24.
 16. Koleva M., Nacheva A., Boev M. Somatotype and disease prevalence in adults. *Rev. Environ. Health*. 2002;17(1):65–84. DOI: 10.1515/REVEH.2002.17.1.65.
 17. Liu X., Li W., Wen Y., Xu G., Zhou G., Qu Q. et al. Obesity and Health-Car-
ter somatotyping of 3438 adults in the Xinjiang Uygur Autonomous Region of China by multivariate analysis. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2021;15(14):659–670. DOI: 10.2147/DMSO.S287954.
 18. Hamman R.G., Longridge N.S., Mekjavic I., Dickinson J. Effect of age and training schedules on balance improvement exercises using visual biofeedback. *J. Otolaryngol.* 1995;24(4):221–229.
 19. Александров С.Г. Функциональная асимметрия и межполушарные взаимодействия головного мозга: учебное пособие для студентов. Иркутск: ИГМУ; 2014:62.
Aleksandrov S.G. Functional asymmetry and interhemispheric brain interactions: a textbook for students. Irkutsk: IGMU; 2014:62. (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Дворниченко М.В., Черняховская Д.В. Саприна Т.В., Карпова М.Р. – концепция и протокол исследования.

Дворниченко М.В., Черняховская Д.В. Насибов Т.Ф. – проведение исследования.

Саприна Т.В., Черняховская Е.А., Геренг Е.А. Карпова М.Р. – анализ и интерпретация данных данные.

Дворниченко М.В., Саприна Т.В., Черняховская Е.А., Геренг Е.А. Карпова М.Р. – оформление рукописи статьи.

Геренг Е.А., Черняховская Д.В. Насибов Т.Ф. – доработка рукописи, оформление по требованиям журнала.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Дворниченко Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, кафедра анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, научный сотрудник лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9783-0817.

E-mail: dvornichenko.mv@ssmu.ru.

Геренг Елена Андреевна, д-р мед. наук, доцент, профессор, кафедра морфологии и общей патологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7226-0328.

E-mail: e-gereng@mail.ru.

Карпова Мария Ростиславовна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7109-9955.

E-mail: mrkarpova@mail.ru.

Саприна Татьяна Владимировна, д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии; заведующий эндокринологической клиникой, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-детский эндокринолог, Департамент здравоохранения Томской области. ORCID 0000-0001-9011-8720.

E-mail: tanja.v.saprina@mail.ru.

Черняховская Дарья Владимировна, студент 5-го курса, педиатрический факультет, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0009-0008-8524-2012.

E-mail: daria02082001@mail.ru.

Насибов Темур Фируддин оглы, студент 5-го курса, медико-биологический факультет, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8056-3967.

E-mail: temur.nsbv@gmail.com.

Дворниченко Марина Владимировна, e-mail: dvornichenko.mv@ssmu.ru.

Information on author contributions

Dvornichenko M.V., Chernyakhovskaya D.V. Saprina T.V., Karpova M.R. – study concept and protocol.

Dvornichenko M.V., Chernyakhovskaya D.V. Nasibov T.F. – conducting research.

Saprina T.V., Chernyakhovskaya E.A., Gereng E.A. Karpova M.R. – data analysis and interpretation of data.

Dvornichenko M.V., Saprina T.V., Chernyakhovskaya E.A., Gereng E.A. Karpova M.R. – design of the article manuscript.

Gereng E.A., Chernyakhovskaya D.V. Nasibov T.F. – revision of the manuscript, design according to the requirements of the journal.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Marina V. Dvornichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Human Anatomy With a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery; Research Scientist, Laboratory of Cellular and Microfluidic Technologies, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-9783-0817.

E-mail: dvornichenko.mv@ssmu.ru.

Elena A. Gereng, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-7226-0328.

E-mail: e-gereng@mail.ru.

Mariia R. Karpova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Microbiology and Virology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-7109-9955.

E-mail: mrkarpova@mail.ru.

Tatiana V. Saprina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy With the Course of Clinical Pharmacology; Head of the Endocrinological Clinic, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Freelance Specialist-Pediatric Endocrinologist, Tomsk Region Health Department. ORCID 0000-0001-9011-8720.

E-mail: tanja.v.saprina@mail.ru.

Darya V. Chernyakhovskaya, 5th-year Student, Pediatric Faculty, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0009-0008-8524-2012.

E-mail: daria02082001@mail.ru.

Nasibov Temur Firuddin ogly, 5th-year Student, Faculty of Medicine and Biology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-8056-3967.

E-mail: temur.nsbv@gmail.com.

Marina V. Dvornichenko, e-mail: dvornichenko.mv@ssmu.ru.

Received October 4, 2023

Поступила 04.10.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-167-175>
УДК 616.12-008.313.2-089.819.1-089.168.1:616.12-008.331.1-005.4

Интраоперационные изменения предсердного ритма при катетерной аблации фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

М.В. Горев^{1,2}, И.Л. Уразовская³, С.А. Сайганов³

¹ Акционерное общество «Семейный доктор»,
123242, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 19, стр. 3

² Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы,
123182, Российская Федерация, Москва, ул. Пехотная, 3

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) – нарушение ритма с обширной этиологией и не до конца изученным патогенезом. Катетерная аблация является эффективным способом контроля ритма при ФП. Результаты катетерной аблации отличаются у пациентов с различной сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. Интраоперационные изменения предсердного ритма могут быть критерием долгосрочной эффективности операции или определять необходимость в дополнительных воздействиях.

Цель исследования: оценка интраоперационных изменений предсердного ритма при катетерной аблации ФП у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Ретроспективно за период с 2016 по 2017 гг. проанализированы результаты катетерной аблации 451 пациента с пароксизмальной и персистирующей ФП. После анализа клинико-anamnestических данных отобран 151 пациент с первичной изоляцией легочных вен. В зависимости от наличия сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы пациенты были распределены в 3 группы: 1-я группа – с идиопатической ФП, 2-я группа – ФП в сочетании с изолированной эссенциальной АГ, 3-я группа – ФП в сочетании с ИБС.

Результаты. У пациентов с идиопатической ФП чаще происходило купирование ФП и сохранение синусового ритма (СР) до конца операции, чем у пациентов с ИБС (22 против 10,6%, $p = 0,021$). У пациентов с ИБС значительно чаще встречалось типичное трепетание предсердий (ТП) (47,9 против 18,8% в 1-й группе, $p = 0,005$; 24,7% во 2-й группе, $p = 0,01$), возникла необходимость в выполнении радиочастотной аблации (РЧА) кавотрикуспидального перешейка (истмуса) (КТИ) помимо изоляции легочных вен.

Закключение. Наличие у пациентов сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы влияет на динамику предсердного ритма в процессе катетерного лечения ФП и должно учитываться при определении интраоперационной тактики.

Ключевые слова:	фибрилляция предсердий, катетерная аблация, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.
Конфликт интересов:	
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено без привлечения средств финансирования.
Соответствие принципам этики:	исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации.
Для цитирования:	Горев М.В., Уразовская И.Л., Сайганов С.А. Интраоперационные изменения предсердного ритма при катетерной аблации фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):167–175. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-167-175 .

Горев Максим Васильевич, e-mail: drgorevmv@gmail.com.

Intraoperative atrial rhythm changes during atrial fibrillation catheter ablation in patients with arterial hypertension and coronary artery disease

Maxim V. Gorev^{1, 2}, Irina L. Urazovskaya³, Sergey A. Sayganov³

¹ Joint-Stock Company «Family doctor»,
19, build. 3, Barrikadnaya str., Moscow, 123242, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Health Department,
3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
41, Kirochnaya str., St.-Petersburg, 191015, Russian Federation

Abstract

Atrial fibrillation is a rhythm disorder with an extensive etiology and not fully understood pathogenesis. Catheter ablation is an effective way to control the rhythm of atrial fibrillation. The results of catheter ablation differ in patients with various comorbidities of the cardiovascular system. Intraoperative changes in the atrial rhythm can be a criterion for the long-term effectiveness of the operation or determine the need for additional effects.

Aim: To assess intraoperative changes in atrial rhythm during catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant pathology of the cardiovascular system.

Methodology and research methods. The results of catheter ablation of 451 patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation were analyzed retrospectively for the period from 2016 to 2017. After clinical and anamnestic data analysis, 151 patients with primary isolation of the pulmonary veins were selected. Depending on the concomitant pathology of the cardiovascular system, patients were divided into 3 groups: group 1 – with idiopathic atrial fibrillation, group 2 – atrial fibrillation in combination with isolated essential arterial hypertension and group 3 – atrial fibrillation in combination with ischemic heart disease.

Results. In patients with idiopathic atrial fibrillation, relief of atrial fibrillation with sinus rhythm preservation until the end of surgery was more often observed than in patients with ischemic heart disease (22% vs. 10,6%, $p = 0,021$). In patients with ischemic heart disease, typical atrial flutter was much more common and there was a need to perform radiofrequency ablation of the cavothricuspid isthmus in addition to isolation of the pulmonary veins (47,9% vs. 18,8% 1 Group 1, $p = 0,005$, and 24,7% in Group 2, $p = 0,01$).

Conclusions. The concomitant pathology of the cardiovascular system in patients affects the dynamics of the atrial rhythm during catheter treatment of atrial fibrillation and may take into account the definition of intraoperative tactics.

Keywords:	atrial fibrillation, catheter ablation, ischemic heart disease, arterial hypertension.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was not supported by any grants or other sources.
Adherence to ethical standards:	the study was performed in accordance with the standards of clinical practice and the principles of the Declaration of Helsinki.
For citation:	Gorev M.V., Urazovskaya I.L., Sayganov S.A. Intraprocedural atrial rhythm changes during atrial fibrillation catheter ablation in patients with arterial hypertension and coronary artery disease. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):167–175. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-167-175 .

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к сложным нарушениям ритма с обширной этиологией и не до конца изученным патогенезом [1]. Разница в клинической значимости «клапанной» и «неклапанной», идиопатической ФП и ФП, осложняющей течение структурной патологии сердца, хорошо известна [1]. Современная классификация, подразделяющая ФП по длительности течения заболевания на пароксизмальную, персистирующую, длительно персистирующую и постоянную формы, является

основополагающей при выборе тактики лечения пациента [1]. Безусловно, временной фактор позволяет учесть такой важный аспект патогенеза, как прогрессирование ФП, однако известно, что патогенез ФП более многогранен [1, 2].

Многочисленные исследования продемонстрировали зависимость результатов катетерного лечения ФП от различных клинических и морфологических факторов, например, размеров и сократимости левого предсердия (ЛП), наличия и выраженности фиброза в предсердном миокарде, возраста, сопутствующей патологии [3–5]. Для

одновременного учета этих факторов и прогнозирования эффективности абляции (перспективности восстановления и удержания синусового ритма (СР) у каждого пациента) разработаны шкалы оценки риска, эффективность которых не позволяет внедрить их в повседневную клиническую практику [2]. При составлении таких шкал факторы риска, как правило, выбираются по степени статистической значимости и корреляции с результатом в рамках регрессионного анализа, а не по их естественному сочетанию в тех или иных клинических ситуациях.

Мы предположили, что оценка результатов лечения у пациентов с различной коморбидной патологией может объединить отдельные факторы риска в их естественном сочетании и взаимном влиянии. Правомерность данного подхода ранее была подтверждена различной эффективностью катетерного лечения ФП у пациентов разных клинических групп [3].

Цель работы: сравнение интраоперационных изменений предсердного ритма при катетерной абляции ФП при идиопатической ФП с ФП на фоне АГ и ИБС.

Материал и методы

Дизайн исследования

Данная работа проведена как ретроспективное одноцентровое исследование.

Исследуемая группа пациентов

В 2016–2017 гг. выполнена 451 операция катетерной абляции по поводу ФП. Для последующего анализа

были отобраны 396 пациентов с первичной изоляцией легочных вен. Затем были проанализированы основные клинико-демографические, а также лабораторно-инструментальные характеристики пациентов, полученные при изучении историй болезни и протоколов оперативного вмешательства. *В исследование не включали пациентов с гемодинамически незначимым (стенозы менее 50%) атеросклеротическим поражением коронарного русла, наличием в анамнезе перенесенной ранее катетерной абляции по поводу ФП, заболеванием микрососудистой, вазоспастической стенокардией, гипертрофической кардиомиопатией, клапанными пороками, сердечной недостаточностью.* Алгоритм отбора пациентов представлен на рисунке 1.

В исследование включен 151 пациент в возрасте от 18 до 80 лет, с первичной катетерной абляцией по поводу ФП, а также возможностью изучения анатомии коронарных артерий (результат коронароангиографии или КТ-коронароангиографии, проведенной не ранее чем за 6 мес. до выполнения катетерной абляции). Отобранные пациенты были разделены на три группы: 1-я группа – идиопатическая ФП, 2-я группа – ФП в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), 3-я группа – ФП в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Как видно, исследуемые группы в статистически значимо отличались друг от друга по большому количеству параметров, что является естественным для выбранных клинических групп.

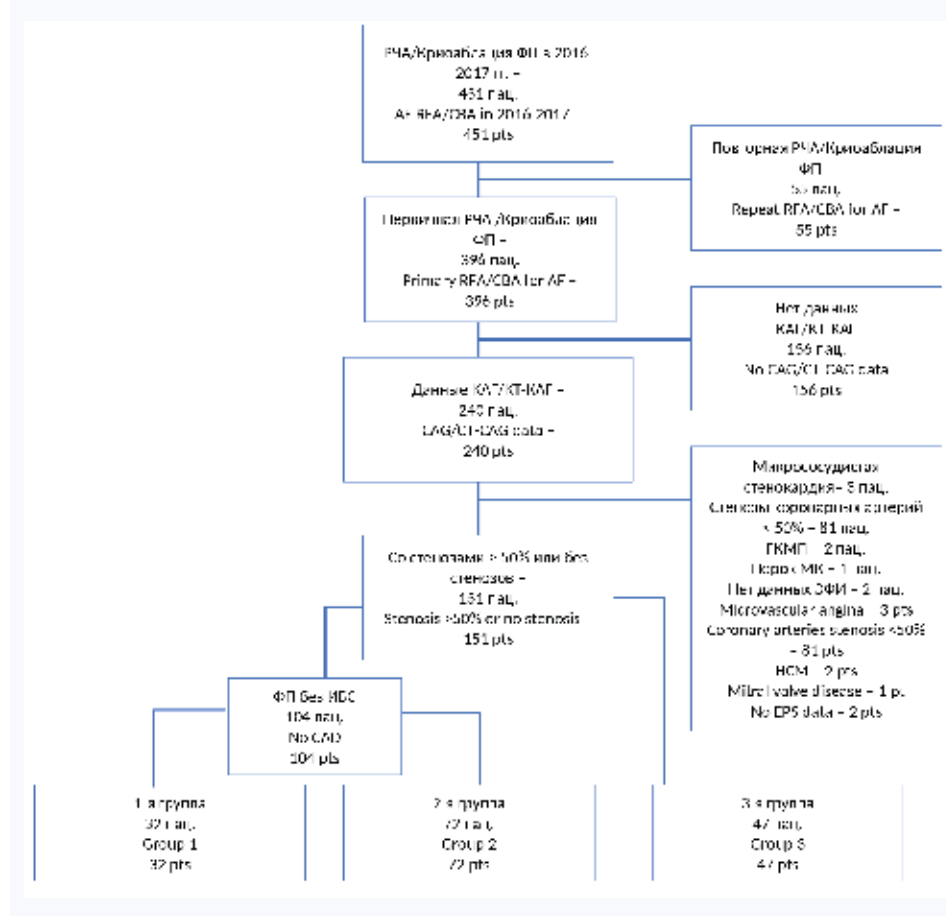


Рис. 1. Алгоритм отбора пациентов для исследования

Примечание: РЧА – радиочастотная абляция, ФП – фибрилляция предсердий, КАГ – коронарная ангиография, КТ-КАГ – компьютерная томографическая КАГ, МК – митральный клапан, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ЭФИ – электрофизиологическое исследование, ИБС – ишемическая болезнь сердца. 1-я группа – идиопатическая ФП, 2-я группа – ФП в сочетании с артериальной гипертензией, 3-я группа – ФП в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Fig. 1. Patients selection workflow
Note: RFA – radiofrequency ablation, CBA – cryoballoon ablation, AF – atrial fibrillation, CAG – Coronary angiography, CT-CAG – computed tomography coronary angiography, HCM – hypertrophic cardiomyopathy, EPS – electrophysiology study, CAD – coronary artery disease. Group 1 – idiopathic AF, Group 2 – AF concomitant to AH, Group 3 – AF concomitant to coronary artery disease.

Таблица 1. Демографические, эхокардиографические и интраоперационные данные

Table 1. Demographic, Echo and intraoperative data

Параметры Parameters		1-я группа, n = 32 Group 1, n = 32	2-я группа, n = 72 Group 2, n = 72	3-я группа, n = 48 Group 3, n = 48	p
Мужской пол, n (%) Male sex, n (%)		22 (68,8)	28 (38,4)	30 (62,5)	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,009$
Возраст, лет Age, yrs		48,6 ± 11,9	59,6 ± 9,2	66 ± 6,9	< 0,001
АГ, n (%) AH, n (%)		0	72 (100)	48 (100)	–
СД, n (%) DM, n (%)		1 (3,1)	5 (6,8)	11 (22,9)	$p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} = 0,021$
ПИКС, n (%) MI, n (%)		–	–	19 (39,6)	–
Реваскуляризация в анамнезе, n (%) Revascularization, n (%)		–	–	20 (42)	–
CHA2DS2-VASc score		0,3 ± 0,7	2,3 ± 1,2	3,7 ± 1,3	$p < 0,001$
Анти-коагулянт Oral anticoagulant	Ривароксабан, n (%) Rivaroxaban, n (%)	9 (45)	26 (60)	18 (69)	–
	Апиксабан, n (%) Apixaban, n (%)	3 (15)	7 (16)	0 (0)	
	Дабигатран, n (%) Dabigatran, n (%)	6 (30)	10 (23)	5 (19)	
	Варфарин, n (%) Warfarin, n (%)	2 (10)	0 (0)	3 (12)	
Инсульт в анамнезе, n (%) Stroke, n (%)		0	4 (7,1)	9 (22,5)	$p = 0,044$
Пароксизмальная ФП, n (%) Paroxysmal AF, n (%)		25 (78,1)	62 (84,9)	44 (91,7)	Ns
ФВ ЛЖ, % LV EF, %		64,4 ± 2,3	62,3 ± 4,5	61,2 ± 7,4	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,008$
Размер ЛП, мм LA size, mm		39,4 ± 4,0	42 ± 4,4	44,3 ± 4,8	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,011$
Степень митральной регургитации Mitral regurgitation stage		0,8 ± 0,6	1,1 ± 0,6	1,2 ± 0,6	$p_{1-2} = 0,013$ $p_{1-3} = 0,003$
Абляция КТИ, n (%) CTI ablation, n (%)		6 (18,8)	18 (25)	23 (47,9)	$p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} = 0,01$
Источник энергии для ИЛВ, n (%) Energy source for PVI, n (%)		РЧА RFA	19 (59,4)	55 (76,4)	Ns
		КБА CBA	17 (23,6)	10 (20,8)	
		СВА SVA			

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛП – левое предсердие, КТИ – кавотрикуспидальный перешеек (истмус), РЧА – радиочастотная абляция, КБА – криобаллонная абляция, ИЛВ – изоляция легочных вен. 1-я группа – идиопатическая ФП, 2-я группа – ФП в сочетании с АГ, 3-я группа – ФП в сочетании с ИБС.

Note: AF – atrial fibrillation, AH – arterial hypertension, DM - diabetes mellitus, MI – myocardial infarction, LV EF – left ventricular ejection fraction, LA – left atrium, CTI – cavotricuspid isthmus, RFA – radiofrequency ablation, CBA – cryoballoon ablation, PVI – pulmonary vein isolation. Group 1 – idiopathic AF, Group 2 – AF concomitant to AH, Group 3 – AF concomitant to coronary artery disease.

Диагностика ишемической болезни сердца

Заключение о наличии атеросклероза коронарных артерий делалось на основании данных коронарографии (КАГ) или КТ-коронарографии (КТ-КАГ) (с определением индекса коронарного кальция). У 59 пациентов была проведена плановая ангиография коронарных артерий, у 89 пациентов выполнена КТ-ангиография. ИБС диагностировалась согласно действующим рекомендациям [4]. В исследование были включены только пациенты без признаков коронарного атеросклероза (отсутствие признаков атеросклероза коронарных сосудов при КАГ/КТ-КАГ и/или индекс коронарного кальция, равный 0) и пациенты с диагностированной ИБС. Пациенты с нестенозирующим (стенозы < 50%) атеросклерозом коронарных артерий, не подходящие под критерии ИБС, исключались из исследования.

Медикаментозная терапия ФП в периоперационном периоде

Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию в соответствии с существующими рекомендациями по каждой нозологии. Выбор препаратов и их сочетаний, а также режимы дозирования оставлялись на усмотрение лечащего врача и отдельно в данном исследовании не изучались. Для снижения риска катетер-ассоциированного тромбоза во время процедуры катетерной абляции и риска образования тромбов в местах радиочастотных или криоповреждений в полости ЛП все пациенты не менее 4 нед. до и не менее 3 мес. после операции получали антикоагулянтную терапию новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) или варфарином.

Антиаритмическая терапия

Антиаритмическая терапия проводилась без перерыва до и после операции. Всем пациентам для профилактики ранних (в первые 3 мес. после абляции) рецидивов ФП назначалась антиаритмическая терапия. Чаще всего для этого использовался тот же препарат, который пациент принимал непосредственно перед операцией. В таблице 2 представлены антиаритмические препараты, которые использовались в периоперационном периоде. Некоторым пациентам антиаритмическая терапия не назначалась в связи с наличием абсолютных и относительных противопоказаний для всех препаратов (например, сочетание постинфарктного кардиосклероза, атриовентрикулярной блокады 2-й степени и компенсированного кордарон-индуцированного гипертиреоза).

Перед операцией почти все пациенты получали антиаритмическую терапию препаратами 1-го или 3-го класса. Причем вне зависимости от отношения к той или иной клинической группе почти каждый четвертый пациент принимал амиодарон. У пациентов с преимущественно пароксизмальной ФП, готовящихся к первой катетерной абляции, этот факт является отражением агрессивности антиаритмической терапии на фоне отсутствия эффекта от препаратов с более выгодным профилем безопасности. Доля пациентов без антиаритмической терапии во всех клинических группах не превышала 10% и объяснялась существованием пациентов с противопоказаниями ко всем группам антиаритмиков и пациентов, не настроенных на консервативную антиаритмическую терапию.

Таблица 2. Антиаритмическая терапия в периоперационном периоде
Table 2. Periprocedural antiarrhythmic therapy

Препараты Antiarrhythmic agents	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3
Нет None	7,7%	6,5%	10,9%
Пропафенон Propafenone	7,7%	8,1%	6,5%
Аллапинин Allapinin	11,5%	12,9%	4,3%
Соталол + аллапинин Sotalol + Allapinin	3,8%	8,1%	2,2%
Соталол Sotalol	46,2%	40,3%	52,2%
Амиодарон Amiodarone	23,1%	24,2%	23,9%

Примечание: общие отличия между группами отсутствуют (p-value – ns). 1-я группа – идиопатическая ФП, 2-я группа – ФП в сочетании с АГ, 3-я группа – ФП в сочетании с ИБС.

Note: difference between groups are absent (p-value – ns). Group 1 – idiopathic AF, Group 2 – AF concomitant to AH, Group 3 – AF concomitant to coronary artery disease.

Катетерная абляция

Изоляция устьев легочных вен выполнялась с помощью радиочастотной (РЧА) или криобаллонной абляции под внутривенной седацией и анальгезией растворами пропופола и фентанила или эндотрахеальным наркозом.

Конечной целью абляции являлось достижение двунаправленной блокады проведения электрических импульсов между мышечными муфтами всех легочных вен и миокардом ЛП при СР. Блокада входа в легочную вену

определялась как отсутствие электрической активности на циркулярном многополюсном диагностическом катетере Lasso 2515 (Biosense Webster, США) или Achieve (Medtronic, США), помещенном внутрь легочной вены за линией абляции. Блокада выхода импульсов из легочной вены определялась при нанесении электрических стимулов (амплитуда – 10 В, длительность – 1 мс, частота – 100 в мин) через диагностический интраоперационный электрокардиостимулятор EPS320 (MicroPace EP Inc, США) на мышечные муфты каждой легочной вены через циркулярный катетер, помещенный внутри легочной вены за линией абляции.

Радиочастотная изоляция устьев легочных вен выполнялась под рентгеноскопическим контролем с помощью орошаемого электрода Thermocool EZsteer DF-curve (Biosense-Webster, USA) последовательно в правой верхней, правой нижней, левой верхней, левой нижней легочных венах. При использовании системы нефлюроскопической магнитной навигации Carto 3 (Biosense-Webster, USA) перед началом воздействий выполнялось построение трехмерной модели ЛП и проксимальных отделов легочных вен с обозначением предполагаемой линии между легочными венами и предсердием. В этих случаях антральная изоляция выполнялась последовательно в правых, затем в левых легочных венах с помощью орошаемых катетеров Thermocool SF Nav (Biosense-Webster, США) и Thermocool SmartTouch (Biosense-Webster, США).

При криобаллонной изоляции устьев легочных вен использовались криобаллонные катетеры Arctic Front Advance (Medtronic, США). Воздействия выполнялись последовательно в левой верхней, левой нижней, правой нижней, правой верхней легочных венах. В каждой вене выполнялось одно воздействие длительностью 240 с. При отсутствии признаков блокады входа в вену в течение первых 60 с криовоздействие прекращалось, положение баллонного катетера в легочной вене менялось, и попытка криовоздействия повторялась. Контроль за сохранностью проведения по правому диафрагмальному нерву во время криовоздействий в правых легочных венах осуществлялся с помощью его электрической стимуляции с амплитудой 15В и циклом 1000–2000 мс через электрофизиологический электрод, установленный в верхней полой вене.

Оценка изменения предсердного ритма во время изоляции легочных вен

Сочетание предсердного ритма до и после операции характеризовалось как один из 4 вариантов:

- 1 – сохранение СР в течение всей процедуры (СР-СР);
- 2 – начало операции с СР и развитие устойчивого пароксизма ФП, сохранявшегося до конца операции (СР-ФП);
- 3 – начало операции с ФП и ее купирование с восстановлением СР или сохранением трепетания предсердий (ТП) к концу операции (ФП-СР);
- 4 – сохранение в течение всей операции пароксизма ФП, на фоне которого операция начиналась (ФП-ФП).

Индуцируемость ФП после изоляции легочных вен

Если после изоляции легочных вен у пациента регистрировался СР, выполнялась попытка искусственной индукции ФП с помощью программной или учащающей стимуляции предсердий. При программной стимуляции базовая частота составляла 150 уд./мин, задержка

экстрастимула последовательно укорачивалась с длительности 380 мс на 20 мс в каждой следующей серии стимулов до достижения эффективного рефрактерного периода предсердного миокарда. При учащающей стимуляции предсердий производилось несколько серий стимулов с постепенным увеличением частоты: со 100 до 200 имп./мин, затем с 200 до 250 имп./мин, затем с 200 до 270 имп./мин, затем с 200 до 300 имп./мин.

Распространенность типичного трепетания предсердий и техника выполнения РЧА кавотрикуспидального перешейка

Пациентам с типичным ТП, зарегистрированным по ЭКГ или индуцированным во время операции, выполнялось линейное радиочастотное воздействие орошаемым абляционным электродом Thermocool EZsteer DF-curve (Biosense-Webster, USA) в области кавотрикуспидального перешейка (истмуса) (КТИ) до достижения признаков двунаправленной блокады проведения по нему. Воздействие выполнялось с контролем по мощности с параметрами 37–39 Вт, 38–45 °С.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов произведена с использованием лицензионного программного обеспечения SPSS STATISTICS 26.0 (IBM, США).

Был выполнен тест Колмогорова Смирнова на нормальность распределения количественных и порядковых данных. Количественные переменные представлены средним значением и стандартным отклонением. Номинальные показатели описаны абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. Сравнительный анализ показателей с нормальным распределением в двух независимых группах (апостериорные парные сравнения) выполнен с помощью t-теста Стьюдента. Сравнение номинальных показателей в независимых группах осуществлено с помощью критерия χ^2 или критерия Фишера в зависимости от минимального значения в ячейке таблицы сопряженности. В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение $p = 0,05$.

Результаты

Ритм в предсердиях до и после операции

Распределение пациентов по типу предсердного ритма (СР или ФП) до и после изоляции легочных вен у пациентов различных клинических групп представлено на рисунке 2.

В 1-й группе количество пациентов с СР и ФП в начале операции было одинаковым (табл. 3). В 3-й группе пациентов с ФП до операции было существенно больше, чем в 1-й группе ($p = 0,008$).

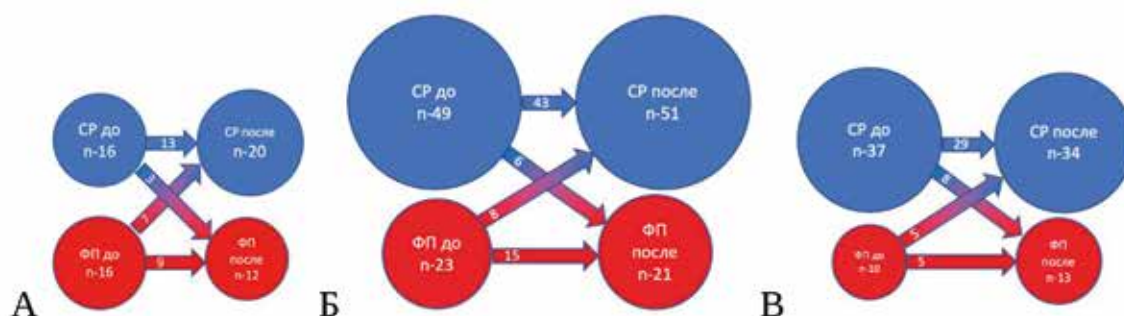


Рис. 2. Диаграмма изменений ритма у пациентов разных групп до и после катетерной изоляции легочных вен. А – в 1-й группе, Б – во 2-й группе, В – в 3-й группе

Примечание: СР – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий.

В процессе изоляции легочных вен у части пациентов произошло купирование ФП с восстановлением СР. У других пациентов, наоборот, механические манипуляции в ЛП или отек, вызванный радиочастотными или криовоздействиями, индуцировали ФП. Пациенты в 1-й группе с большей вероятностью к концу операции демонстрировали переход из ФП в СР, чем пациенты 3-й группы (22 против 10,6%, $p = 0,021$) (см. табл. 3).

Если после завершения всех воздействий у пациента сохранялась предсердная тахикардия, выполнялась синхронизированная электрическая кардиоверсия бифазным разрядом 200 Дж. Выполнение кардиоверсии потребовалось 11 (34,4%) пациентам в 1-й группе, 21 (30%) пациенту во 2-й группе и 10 (21,3%) пациентам в 3-й группе ($p > 0,1$ при всех попарных сравнениях). После окончания операции у всех пациентов по ЭКГ регистрировался СР. Одному пациенту в 1-й группе и трем паци-

ентам в 3-й группе, у которых после изоляции легочных вен отмечалась ФП, были выполнены дополнительные радиочастотные или криовоздействия в ЛП, в результате которых отмечено восстановление СР без электрической кардиоверсии.

Индуцируемость ФП после абляции

Попытки индуцировать ФП программной или учащающей стимуляцией в конце операции для оценки аритмогенности предсердного миокарда проводились у пациентов, имевших СР после изоляции легочных вен и не требовавших выполнения кардиоверсии. Количество этих пациентов в исследуемых группах составило 21 (65,6%) в 1-й группе, 47 (64,4%) – во 2-й группе, 32 (66,7%) пациента в 3-й группе. Из них индуцировать ФП удалось в 1-й группе у 7 (33,3%), во 2-й группе – у 18 (38,3%), в 3-й группе – у 12 (37,5%) пациентов ($p = 0,925$).

Таблица 3. Количество пациентов с фибрилляцией предсердий и синусовым ритмом до и после изоляции легочных вен в разных группах
Table 3. Quantity of patients with AF and SR before and after pulmonary vein isolation in different groups

Параметры Parameters		1-я группа, n = 32 Group 1, n = 32	2-я группа, n = 72 Group 2, n = 72	3-я группа, n = 47 Group 3, n = 47	p		
					1-2	1-3	2-3
Ритм до ИЛВ Rhythm before PVI	CP, n (%) SR, n (%)	16 (50)	49 (68,1)	37 (78,7)	0,081	0,008	0,206
	ФП, n (%) AF, n (%)	16 (50)	23 (31,9)	10 (21,3)			
Ритм после ИЛВ Rhythm after PVI	CP, n (%) SR, n (%)	20 (62,5)	51 (70,8)	34 (72,3)	0,402	0,359	0,859
	ФП, n (%) AF, n (%)	12 (37,5)	21 (29,2)	13 (37,7)			

Примечание: CP – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий, ИЛВ – изоляция легочных вен. 1-я группа – идиопатическая ФП, 2-я группа – ФП в сочетании с АГ, 3-я группа – ФП в сочетании с ИБС.

Note: SR – sinus rhythm, AF – atrial fibrillation, PVI – pulmonary vein isolation. Group 1 – idiopathic AF, Group 2 – AF concomitant to AH, Group 3 – AF concomitant to coronary artery disease.

Частота выполнения абляции кавотрикуспидального перешейка

У 47,9% пациентов в 3-й группе до или во время абляции было зарегистрировано типичное ТП, в связи с чем кроме *изоляции легочных вен* было выполнено линейное воздействие в области КТИ с помощью РЧА. Количество пациентов с ТП в 3-й группе было значимо выше, чем в двух других группах: 18,8% ($p = 0,005$) в 1-й группе и 24,7% ($p = 0,01$) во 2-й группе (рис. 3).

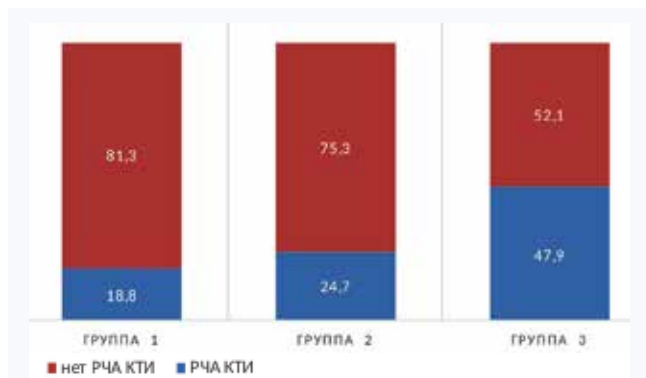


Рис. 3. Доли пациентов с трепетанием предсердий в разных группах
 Примечание: РЧА КТИ – радиочастотная абляция кавотрикуспидального истмуса по поводу трепетания предсердий. 1-я группа – идиопатическая ФП, 2-я группа – ФП в сочетании с АГ, 3-я группа – ФП в сочетании с ИБС.

Обсуждение

Ритм в предсердиях до и после изоляции легочных вен

В 1-й группе доля пациентов с CP в начале процедуры (50%) была ниже, чем в 3-й (79%, $p = 0,008$) и 2-й группах (68%, $p = 0,081$). Корреляция наличия CP в начале операции с эффективностью абляции была показана S. Koshhauser и соавт. [5]. Оценка долгосрочной эффективности процедуры не входила в задачи нашей работы,

а представленная разница в распределении пациентов разных клинических групп по ритму в начале операции скорее отражает особенности отбора пациентов для катетерной абляции. Наличие сопутствующей патологии, снижающей эффективность абляции, вынуждает более тщательно отбирать пациентов для оперативного лечения.

В то же время взгляды на купирование ФП как на цель процедуры катетерной абляции разнятся. Так, купирование ФП во время абляции используется некоторыми авторами в качестве конечной точки операции при лечении персистирующей и длительно персистирующей форм [6, 7]. В других работах опровергается взаимосвязь острого «спонтанного» восстановления ритма с отдаленными результатами [5, 8]. В нашей работе после операции доли пациентов с CP на момент окончания операции в исследуемых группах не отличались.

Характер изменения или сохранения ритма в процессе изоляции легочных вен может отражать выраженность аритмогенного субстрата в миокарде ЛП. Стойкое сохранение CP (CP-CP), несмотря на манипуляции и нанесение повреждений в предсердии, могло свидетельствовать о том, что у таких пациентов для развития ФП были необходимы особые условия. Купирование ФП в процессе изоляции легочных вен (ФП-CP) говорит о блокировании проведения импульсов из эктопического очага в предсердный миокард (изоляция аритмогенной зоны) или уменьшении объема миокарда, способного к фибрилляции. Восстановление CP при этом свидетельствует об отсутствии в миокарде субстрата, поддерживающего аритмию, и, следовательно, о более благоприятном прогнозе в долгосрочной перспективе.

Развитие пароксизма ФП (CP-ФП) при манипуляциях во время операции или непосредственно в процессе создания повреждений для изоляции легочных вен говорит о наличии в миокарде предсердий субстрата, который может самостоятельно индуцировать ФП и поддерживать ее существование в течение длительного времени. Сохранение ФП, начавшейся до операции и продолжающейся в течение всей процедуры (ФП-ФП), свидетельствует об отсутствии зависимости аритмии от муфт легочных вен, следовательно, – о наличии поддерживающего субстрата в миокарде предсердий.

Вероятность купирования аритмии во время абляции может зависеть от большого количества факто-

ров: методики операции, длительности текущего пароксизма ФП [9]. В настоящем исследовании нами показано, что коморбидный фон также может влиять на вероятность купирования ФП в процессе катетерной абляции.

Индукцируемость фибрилляции предсердий после абляции

Данные разных исследователей относительно прогностической значимости ФП, индуцируемой в конце операции, разнятся [10, 11]. Наиболее распространенным является мнение, что возможность запуска ФП коррелирует с рецидивом ФП в отдаленном послеоперационном периоде, но не может использоваться в качестве конечной точки операции из-за низкой специфичности и повышения вероятности осложнений [11]. В то же время существуют исследования, опровергающие взаимосвязь интраоперационной индуцируемости ФП с отдаленной эффективностью абляции [12, 13].

В нашем исследовании индуцировать устойчивый (более 30 с) пароксизм ФП удалось у одинакового (33–38%) количества пациентов в разных группах, что говорит о том, что данный показатель не зависит от клинической группы.

Частота выполнения абляции кавотрикуспидального перешейка

Доля пациентов, у которых было выявлено типичное ТП и потребовалась дополнительная линейная РЧА в области КТИ в правом предсердии, составила в 3-й группе около 50%. Эта пропорция существенно превышала аналогичные показатели в 1-й (18,8%) и 2-й группах (24,7%). Повышенный риск развития ТП у пациентов с ИБС также ранее был продемонстрирован J. De Bono и соавт. [14]. Возможным выводом из этого может быть рутинное выполнение абляции КТИ у всех пациентов, поступающих для катетерного лечения ФП, при наличии у них диагностированной ИБС.

Заключение

У пациентов с ФП, возникающей на фоне АГ и ИБС, существуют отличия в динамике предсердного ритма во время катетерной абляции. Пациенты с ИБС в большей степени подвержены развитию типичного ТП, чем пациенты с идиопатической ФП и ФП, сочетающейся с АГ. Это подтверждает обоснованность и необходимость разработки и применения персонализированного подхода в лечении ФП у пациентов в зависимости от наличия сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы.

Литература / References

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Y., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V. et al. 2020 Clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter. *Russ. J. Cardiol.* 2021;26(7):4594. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
2. Winkle R.A., Jarman J.W.E., Mead R.H., Engel G., Kong M.H., Fleming W. et al. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAP-AF score. *Heart Rhythm*. 2016;13(11):2119–2125. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.07.018.
3. Горев М.В., Уразовская И.Л. Эффективность катетерной абляции фибрилляции предсердий в различных клинических группах: влияние ишемической болезни сердца и возраста. *Cardiac Arrhythmias*. 2023;3(1):31–40. Gorev M.V., Urazovskaya I.L. Atrial Fibrillation Recurrence Rate in Different Clinical Groups: Coronary Artery Disease and Age Matter. *Card. Arrhythm.* 2023;3(1):31–40. DOI: 10.17816/cardar305725.
4. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Society of Cardiology. *Russ. J. Cardiol.* 2020;25(11):4076. (In Russ.). DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
5. Kochhäuser S., Jiang C.Y., Betts T.R., Chen J., Deisenhofer I., Mantovan R. et al.; STAR AF II Investigators. Impact of acute atrial fibrillation termination and prolongation of atrial fibrillation cycle length on the outcome of ablation of persistent atrial fibrillation: A substudy of the STAR AF II trial. *Heart Rhythm*. 2017;14(4):476–483. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.12.033.
6. Scherr D., Khairy P., Miyazaki S., Aurillac-Lavignolle V., Pascale P., Wilton S.B. et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2015;8(1):18–24. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001943.
7. Fiala M., Bulková V., Škřouň L., Nevřalová R., Toman O., Januška J. et al. Sinus rhythm restoration and arrhythmia noninducibility are major predictors of arrhythmia-free outcome after ablation for long-standing persistent atrial fibrillation: A prospective study. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):687–698. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.01.004.
8. Li F., Tu X., Li D., Jiang Y., Cheng Y., Jia Y. et al. Is ablation to atrial fibrillation termination of persistent atrial fibrillation the end point? *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(47):e18045. DOI: 10.1097/MD.00000000000018045.
9. Покушалов Е.А., Туров А.Н., Шураев П.Л., Артеменко С.Н., Романов А.Б., Абсаламова А.В. Феномен купирования фибрилляции предсердий во время катетерной абляции. *Вестник Аритмологии*. 2007;48:5–14. Pokushalov E.A., Turov A.N., Shugaev P.L., Artemenko S.N., Romanov A.B., Absalakov A.V. A phenomenon of termination of atrial fibrillation in the course of catheter ablation. *Journal of Arrhythmology*. 2007;(48):5–14. (In Russ.). URL: <https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/304> (01.12.2023).
10. Baker M., Kumar P., Hummel J.P., Gehi A.K. Non-Inducibility or termination as endpoints of atrial fibrillation ablation: What is their role? *J. Atr. Fibrillation*. 2014;7(3):54–60. DOI: 10.4022/jafb.1125.
11. Oral H., Chugh A., Lemola K., Cheung P., Hall B., Good E. et al. Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: A randomized study. *Circulation*. 2004;110(18):2797–2801. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2004.03432.x.
12. Leong-Sit P.S.M., Robinson M., Zado E.S., Callans D.J., Garcia F. et al. Inducibility of atrial fibrillation and flutter following pulmonary vein ablation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2013;24(6):617–623. DOI: 10.1111/jce.12088.
13. Satomi K., Tiltz R., Takatsuki S., Chun J., Schmidt B., Bänsch D. et al. Inducibility of atrial tachyarrhythmias after circumferential pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: Clinical predictor and outcome during follow-up. *Europace*. 2008;10(8):949–954. DOI: 10.1093/europace/eun131.
14. De Bono J.P., Stoll V.M., Joshi A., Rajappan K., Bashir Y., Betts T.R. Cavotricuspid isthmus dependent flutter is associated with an increased incidence of occult coronary artery disease. *Europace*. 2010;12(12):1774–1777. DOI: 10.1093/europace/euq334.

Информация о вкладе авторов

Горев М.В. предложил концепцию исследования, разработал его протокол.

Уразовская И.Л., Сайганов С.А. приняли участие в коррекции протокола исследования.

Горев М.В. принял участие в выполнении операций.

Горев М.В., Уразовская И.Л. сформировали выборку пациентов, приняли участие в сборе и статистической обработке материала.

Горев М.В., Уразовская И.Л., Сайганов С.А. приняли участие в обсуждении результатов работы, написании первой версии рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность. Оба соавтора разрешают автору, ответственному за переписку, принимать тактические решения относительно рукописи в ходе редакционно-издательского процесса.

Сведения об авторах

Горев Максим Васильевич, врач-аритмолог, АО «Семейный доктор»; врач-аритмолог, Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы. ORCID 0000-0003-1300-4986.

E-mail: DrGorevMV@gmail.com.

Уразовская Ирина Леонидовна, канд. мед. наук, ассистент кафедры, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4165-4599.

E-mail: langelova@yandex.ru.

Сайганов Сергей Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, ректор Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9880-516X.

E-mail: ssayganov@gmail.com.

 **Горев Максим Васильевич**, e-mail: DrGorevMV@gmail.com.

Information on author contributions

Gorev M.V. - study concept and its protocol.

Urazovskaya I.L. and Saiganov S.A. - protocol editing.

Gorev M.V. – performing surgeries.

Gorev M.V. and Urazovskaya I.L. - a sample of patients, data analysis and interpretation.

Gorev M.V., Urazovskaya I.L. and Saiganov S.A. – results discussion, the first manuscript version writing and revision of the original version of the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Maxim V. Gorev, MD, Electrophysiologist, Joint-Stock Company "Family doctor"; Moscow City Clinical Hospital No. 52. ORCID 0000-0003-1300-4986.

E-mail: DrGorevMV@gmail.com.

Irina L. Urazovskaya, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg. ORCID 0000-0003-4165-4599.

E-mail: langelova@yandex.ru.

Sergey A. Sayganov, Dr. Sci. (Med.), Professor of Medicine, Rector of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg. ORCID 0000-0002-9880-516X.

E-mail: ssayganov@gmail.com.

 **Maxim V. Gorev**, e-mail: DrGorevMV@gmail.com.

Received September 25, 2023

Поступила 25.09.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-487>
УДК 616.12-089-06:616.381-009.12-07

Особенности прогнозирования и диагностики внутрибрюшной гипертензии в кардиохирургии (клиническое исследование)

Ю.К. Подоксенов^{1,2}, Ю.С. Свирко^{1,2}, Б.Н. Козлов^{1,2}, У.А. Ладик¹,
М.Л. Дьякова¹, Н.О. Каменщиков¹, А.М. Гусакова¹, О.А. Трубачева¹,
Е.А. Чурилина¹, М.А. Те¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель проверить гипотезу о том, что раннее выявление клинически значимых пациентов с высоким риском развития внутрибрюшной гипертензии (ВБГ) в кардиохирургии может быть основано на увеличении уровня белка, связывающего жирные кислоты.

Материал и методы. Концентрации белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), были измерены в образцах мочи, взятых у 82 пациентов после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения (ИК). Данные были сопоставлены с клиническими проявлениями периоперационного периода, а также с изменениями pH и уровня лактата в артериальной крови.

Результаты. Установлены статистически значимые различия между исследуемыми группами по выявленным случаям повышения внутрибрюшного давления, продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ), количеству случаев кишечной недостаточности. Уровень I-FABP был повышен у пациентов обеих групп после снятия зажима с аорты, спустя 2, 12, 24 ч после оперативного вмешательства.

Выводы. Уровень I-FABP может быть ценным маркером для раннего выявления пациентов с развитием ВБГ после кардиохирургической операции. Измерение I-FABP может служить ориентиром не только для выявления пациентов с ВБГ, но и для начала терапевтических мер, направленных на минимизацию дальнейшего ухудшения функционирования кишечника.

Ключевые слова:	внутрибрюшная гипертензия, кардиохирургия, белок, связывающий жирные кислоты.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 150 от 16.11.2016 г.). Получено информированное согласие у каждого пациента.
Для цитирования:	Подоксенов Ю.К., Свирко Ю.С., Козлов Б.Н., Ладик У.А., Дьякова М.Л., Каменщиков Н.О., Гусакова А.М., Трубачева О.А., Чурилина Е.А., Те М.А. Особенности прогнозирования и диагностики внутрибрюшной гипертензии в кардиохирургии (клиническое исследование). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):176–183. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-487 .

✉ Свирко Юлия Станиславовна, e-mail: julia@cardio-tomsk.ru.

Features of prediction and diagnosis of intra-abdominal hypertension in cardiac surgery (clinical study)

Yury K. Podoksenov^{1, 2}, Yulia S. Svirko¹, Boris N. Kozlov^{1, 2}, Ulyana A. Ladik¹,
Maria L. Diakova¹, Nikolay O. Kamenshchikov¹, Anna M. Gusakova¹,
Oksana A. Trubacheva¹, Elena A. Churilina¹, Mark A. Te¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
2, Moskovskiy tract str., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Aim. To test the hypothesis that early detection of clinically significant patients with high risk of developing intra-abdominal hypertension in cardiac surgery may be based on an increase in the level of fatty acid-binding protein.

Material and Methods. Concentrations of fatty acid-binding protein (I-FABP) were measured in urine samples taken from 82 patients after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. The data were compared with clinical manifestations of the perioperative period, as well as changes in pH and lactate levels in arterial blood.

Results. Statistically significant differences were revealed between the study groups in the cases of increased intra-abdominal pressure, duration of ventilation, and the number of cases of intestinal failure. The level of I-FABP increased in the patients of both groups after removal of the aortic clamp in 2 hours, 12 hours, 24 hours after surgery.

Conclusions. The I-FABP level can be a valuable marker for early detection of patients with the development intra-abdominal hypertension of after cardiac surgery.

The measurement of I-FABP can serve as a guideline not only for the identification of patients with intra-abdominal hypertension, but also for the initiation of therapeutic measures aimed at minimizing further deterioration of intestinal function.

Keywords:	intra-abdominal hypertension, cardiac surgery, fatty acid-binding protein (I-FABP).
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	the clinical study was approved by the local Ethics Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Protocol No. 150 of 11/16/2016). Informed consent was obtained from each patient.
For citation:	Podoksenov Y.K., Svirko Y.S., Kozlov B.N., Ladik U.A., Diakova M.L., Kamenshchikov N.O., Gusakova A.M., Trubacheva O.A., Churilina E.A., Te M.A. Features of prediction and diagnosis of intra-abdominal hypertension in cardiac surgery (clinical study). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):176–183. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-487 .

Введение

Развитие внутрибрюшной гипертензии (ВБГ) является тяжелым осложнением в кардиохирургической практике и наблюдается у 31–46% пациентов в раннем послеоперационном периоде [1, 2]. Несмотря на высокую распространенность, зачастую ВБГ распознается клиницистами не сразу, на сроках, когда запускаются механизмы гипоперфузии органов брюшной полости, отмечается развитие системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности [3, 4]. Механизм интраоперационной мезентериальной гипоперфузии органов брюшной полости с возможным последующим повреждением интестина связан, возможно, с предшествующим атеросклеротическим заболеванием брыжеечной сосудистой сети и воздействием таких повреждающих интраоперационных факторов, как использование искусственного кровообра-

щения (ИК) и пережатие аорты. Было высказано предположение, что повышенное внутрибрюшное давление (ВБД), подталкивая диафрагму вверх, нарушает функционирование легких и может способствовать развитию вентилятор-ассоциированной пневмонии, приводя к ателектазу, усугублению бактериального клиренса и повышению риска инфекции [5]. Помимо этого при развитии ВБГ наблюдается компрессия почечных вен, повышение почечного сосудистого сопротивления, что способствует снижению диуреза [6].

Задержка диагностики ВБГ может способствовать развитию тяжелых осложнений в послеоперационном периоде. Клинические симптомы часто напоминают нормальное или отсроченное послеоперационное течение (особенно после обширной операции на аорте), что делает диагноз печально известным [8]. Кроме того, имеющие в настоящее время лабораторные параметры неспеци-

фичны для этой патологии. Пилотные исследования белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), в плане определения предиктора развития ВБГ продемонстрировали обнадеживающие результаты. I-FABP является чувствительным показателем повреждения слизистой оболочки кишечника и был предложен в качестве потенциального маркера для диагностики клинически значимой кишечной ишемии [8]. L. Zou и соавт. (2018) предлагают использовать уровень I-FABP сыворотки в качестве ценного, удобного и объективного раннего предиктора прогноза развития полиорганной недостаточности, инфекционных осложнений у пациентов после кардиохирургической операции [4]. I-FABP представляет собой небольшой (15 кДа) цитозольный белок, который экспрессируется зрелыми энтероцитами и быстро высвобождается в кровоток при их повреждении [8]. В обзоре N.J. Evennett и соавт. (2009) определили I-FABP как имеющий потенциал для повышения уровня диагностики ишемии кишечника [9].

Цель исследования: проверить гипотезу о том, что раннее выявление клинически значимых пациентов с высоким риском развития ВБГ в кардиохирургии может быть основано на увеличении уровня I-FABP.

Материал и методы

Обследованы 82 кардиохирургических пациента, находившихся на лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом, получено информированное согласие у каждого пациента. Всем пациентам выполнены кардиохирургические операции с ИК и нормоволемической гемодилюцией (НГ).

Критерий включения в исследование: возраст пациентов, которым планируются плановые кардиохирургические операции, старше 18 лет. Критерии исключения: экстренные операции, отсутствие добровольного информированного согласия, противопоказания к измерению ВБД (нейрогенный мочевого пузыря, гематурия и т. д.), миниторакотомия, осложнения течения периоперационного периода (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения).

Для распределения пациентов по группам определяющим было наличие факторов риска ВБГ (напряженный живот, политрансфузия, олигурия, ожирение и т. д.). Через 2 ч после выполнения кардиохирургической операции с ИК и НГ у пациентов измеряли ВБД по методике I.L. Kron и соавт. (1984), согласно рекомендациям Всемирного общества по изучению абдоминального компартмент-синдрома (WSACS) [10, 11]. В основную группу были отнесены 32 пациента, имеющих 2 и более факторов риска ВБГ, остальные пациенты составили группу сравнения ($n = 50$). При выявлении у пациентов признаков ВБГ, нарушения функции почек и желудочно-кишечного тракта начинали соответствующую терапию.

У пациентов, вошедших в исследование, фиксировали демографические данные, вид и продолжительность кардиохирургической операции, сопутствующие заболевания. Также регистрировали ВБД, среднее артериальное давление, центральное венозное давление, показатели газов крови и электролитов, гемоглобин, гематокрит, количество тромбоцитов, основные биохимические показатели.

С целью оценки повреждения слизистой оболочки кишечного эпителия у всех пациентов брали образцы мочи до операции, после снятия зажима с аорты, через 2, 6, 12 и 24 ч после операции для определения концентрации I-FABP

с помощью иммуноферментного набора Hycult Biotech (Нидерланды), которые впоследствии были проанализированы в совокупности с периоперационными клиническими данными. В своей работе мы проводили стандартные исследования pH и уровня лактата артериальной крови на тех же этапах, что и взятие образцов мочи для I-FABP.

Оценивали исходы лечения на основании длительности проведения ИВЛ, развития ВБГ, случаев кишечной недостаточности и продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Статистический анализ данных проводили в программе STATISTICA 10. Нормальность распределения количественных показателей оценивали по критерию Шапиро - Уилка. При отсутствии нормального распределения количественные показатели представляли медианой и межквартильным промежутком $Me [Q_1; Q_3]$. Категориальные показатели описывали абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. Сравнение количественных показателей в независимых группах проводили с помощью критерия Манна - Уитни, внутригрупповые попарные сравнения количественных показателей в динамике выполняли с помощью критерия Вилкоксона. Для оценки силы и направления связи количественных показателей использовали коэффициент корреляции Спирмена (r). Для сравнения категориальных показателей применяли точный критерий Фишера. Пороговый уровень значимости составлял 0,05.

Результаты

Пациенты обеих групп были сопоставимы по демографическим показателям и исходной тяжести состояния. Предоперационные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Процедура общей анестезии, методика проведения ИК не отличалась между группами. Характеристики периоперационного периода представлены в таблице 2.

Выявлены статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения по всем отслеживаемым показателям. Как и ожидалось, развитие ВБГ, продолжительность ИВЛ, количество случаев кишечной недостаточности были значительно выше в основной группе.

Чтобы изучить повреждение эпителиальных клеток кишечника во время и после операции, мы проанализировали кишечную фракцию белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), во всех взятых пробах (рис. 1).

До операции уровни I-FABP были одинаковые у пациентов обеих групп. Во время операции показатели увеличились, отмечалось статистически значимое повышение I-FABP у пациентов основной группы после снятия зажима с аорты, спустя 2, 12, 24 ч после операции. Пиковые значения показателя были достигнуты после снятия зажима с аорты. В послеоперационном периоде уровень I-FABP у пациентов основной группы по-прежнему оставался высоким, в 3,5 раза превышая этот показатель у пациентов группы сравнения. Мы предположили возможное влияние почечных проблем при фильтрации I-FABP на различия в результатах и проанализировали уровни клиренса креатинина перед операцией и в конце операции у пациентов обеих групп. Однако корреляции между уровнем I-FABP и клиренсом креатинина выявлено не было: $r = 0,15$ ($p = 0,55$) и $r = 0,004$ ($p = 0,86$). При этом уровень I-FABP коррелировал с уровнем ВБГ ($r = 0,6$; $p = 0,01$). У пациентов с ВБГ III степени отмечались высокие уровни I-FABP (> 2000 пг/мл), а также признаки кишечной недостаточности.

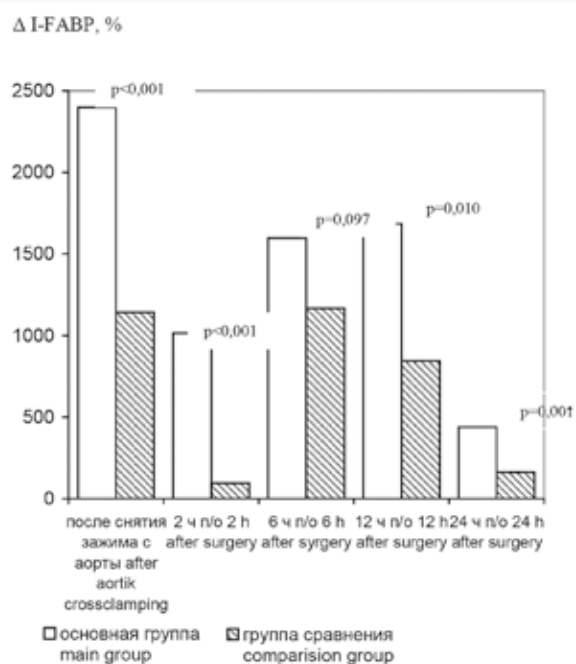


Рис. 1. Динамика медиан I-FABP у пациентов основной группы и группы сравнения на этапах исследования
Fig. 1. Dynamics of I-FABP median in patients of the main group and the comparison group at the stages of the study

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатели Characteristics	Основная группа, n = 32 Main group, n = 32	Группа сравнения, n = 50 Comparison group, n = 50	p
Пол Gender			
Мужчины, n (%) Male, n (%)	24 (75)	36 (72)	0,85
Женщины, n (%) Female, n (%)	18 (25)	14 (28)	0,77
Возраст, лет Age, y	62,3 [57; 69]	63,5 [59; 67]	0,88
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, кг/м ²	32,4 [31,5; 34,7]	31 [32,3; 34,2]	0,79
Основное заболевание The main disease			
Ишемическая болезнь сердца, n (%) Coronary heart disease, n (%)	14 (44)	23 (46)	0,83
Приобретенный порок сердца, n (%) Valvular heart defects, n (%)	8 (25)	10 (25)	0,88
Сочетанная патология, n (%) Combined pathology, n (%)	10 (31)	17 (49)	0,54
Сопутствующие заболевания Concomitant diseases			
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	9 (29)	15 (34)	0,75
ХОБЛ, n (%) Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	8 (22)	11 (26)	0,62
ХБП, n (%) Chronic kidney disease, n (%)	12 (37)	20 (40)	0,87
EuroSCORE, балл EuroSCORE	3 [2; 6]	3 [2; 5]	0,94

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек. EuroSCORE – Европейская система оценки риска кардиохирургических операций.

Note: EuroSCORE - European system for cardiac operative risk evaluation.

Таблица 2. Показатели периоперационного периода

Table 2. Characteristics of the perioperative period

Показатели Characteristics	Основная группа, n = 32 Main group, n = 32	Группа сравнения, n = 50 Comparison group, n = 50	p
ВБГ, n (%) Intra-abdominal hypertension, n (%)	19 (61)	17 (34)	0,013

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели Characteristics	Основная группа, n = 32 Main group, n = 32	Группа сравнения, n = 50 Comparison group, n = 50	p
Длительность ИК, мин CPB, min	122 [81;142]	114 [87;129]	0,71
Ишемия миокарда, мин Aortic crossclamp time, min	80 [62;100]	75 [55;90]	0,29
Продолжительность ИВЛ, ч Mechanical ventilation, h	710 [512;870]	466 [418;622]	0,004
Кишечная недостаточность, n (%) Intestinal failure, n (%)	11 (34)	5 (10)	0,007
Длительность пребывания в ОРИТ, сут Length of ICU stay, day	6 [3;9]	4 [3;6]	0,026

Примечание: ВБГ – внутрибрюшная гипертензия; ИК – искусственное кровообращение; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;

Note: CPB - cardiopulmonary bypass; ICU - intensive care unit

Таблица 3. Исследование pH и лактата артериальной крови у пациентов основной группы и группы сравнения через 2 и 24 ч после операции
Table 3. Study of arterial blood pH and lactate in patients of the main group and the comparison group 2 hours and 24 hours after surgery

Показатели Characteristics	Этап исследования Stage of the study			Этап исследования Stage of the study		
	2 ч после операции 2 h after surgery			24 ч после операции 24 h after surgery		
	Основная группа, n = 32 Main group, n = 32	Группа сравнения, n = 50 Comparison group, n = 50	p	Основная группа, n = 32 Main group, n = 32	Группа сравнения, n = 50 Comparison group, n = 50	p
pH	7,37 [7,32; 7,38]	7,39 [7,37; 7,40]	0,02	7,37 [7,36; 7,39]	7,39 [7,37; 7,41]	0,03
Лактат, ммоль/л Lactat, mmol/l	3,4 [2,35; 4,65]	2,6 [2,1; 3,0]	0,03	2,9 [2,3; 3,3]	1,6 [1,4; 1,9]	0,005

Помимо I-FABP мы использовали распространенные в кардиохирургии показатели, способные помочь заподозрить развитие патологических процессов, в том числе и ВБГ, у пациентов в послеоперационном периоде, такие как pH и уровень лактата артериальной крови. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Исследования показывают снижение pH и повышение уровня лактата у пациентов основной группы через 2 и 24 ч после операции, что может свидетельствовать о дополнительной ценности этих показателей для диагностики ВБГ. Пациенты, у которых впоследствии развилась послеоперационная кишечная недостаточность, демонстрировали более низкие значения pH и более повышенный уровень лактата в конце операции и в первый послеоперационный день.

Обсуждение

Интраоперационное повреждение кишечника и дисфункция кишечного барьера являются ведущими факторами, способствующими развитию послеоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов, которым выполнялись операции с ИК [1, 13, 14]. Ишемия-реперфузия, развитие воспалительного ответа и другие аспекты ИК могут способствовать повреждению эндотелия капилляров кишечника, повышению уровней провоспалительных цитокинов и эндотоксина и вызывать спланхическую гипоперфузию. ВБГ развивается у трети кардиохирургических пациентов и проявляется уже через 2 ч после окончания операции [15, 16].

Наше исследование касалось пациентов, которым была выполнена плановая кардиохирургическая операция в условиях ИК и НГ. 32 пациента, у которых через 2 ч

после операции были выявлены 2 и более факторов риска ВБГ, согласно рекомендациям WSACS (2013), были определены в основную группу, остальные 50 пациентов были отнесены в группу сравнения.

Одной из задач настоящего исследования было установить, позволяет ли уровень I-FABP улучшить раннее выявление клинически значимых пациентов. С этой целью были исследованы периоперационные значения I-FABP у всех пациентов. Кроме этого, мы сравнивали прогностическую ценность уровней I-FABP с рутинно используемыми биохимическими маркерами – pH и уровнем лактата артериальной крови. Хотя чувствительность и специфичность этих тестов для диагностики ВБГ обсуждаются [17], отсутствие более специфических биохимических маркеров вынуждает полагаться на данные маркеры в клинической практике.

В проведенном исследовании мы продемонстрировали временное, но значительное повышение уровня I-FABP у пациентов основной группы на всех этапах исследования, что указывает на возможное повреждение энтероцитов во время операции. Кроме того, мы обнаружили более высокие концентрации I-FABP у пациентов после снятия зажима с аорты. Причем у пациентов группы сравнения на этом этапе исследования пика повышения I-FABP не отмечено, а показано значительное повышение этого показателя во время операции и в послеоперационном периоде с тенденцией к уменьшению через сутки после операции до исходного значения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что значительное увеличение уровня I-FABP после снятия зажима с аорты может заранее указывать на возможное развитие у пациента кишечной недостаточности и необходимость

осуществлять индивидуализированные мероприятия в плане риска ВБГ. Помимо этого высокие значения уровня I-FABP у пациентов (более 2000 пг/мл) в первый послеоперационный день также позволили обнаружить пациентов, требующих особого внимания в плане развития ВБГ. Повышение уровня I-FABP во время и после проведения операции, возможно, связано с тем, что пациенты, которым выполнены операции на клапанах сердца и аортокоронарное шунтирование, во время проведения ИК подвергаются кратковременной ишемии всех органов, в том числе и ишемии кишечника. Помимо этого, причинами такого повреждения могут быть нарушение кровотока в кишечнике, наличие холестериновых бляшек либо внутрисосудистых тромбов.

Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании I.C.V. Windsant (2012), выполненном на образцах плазмы пациентов, прооперированных на аорте [13]. Показано значительное повышение уровня I-FABP во время и после операции удаления аневризмы грудной или брюшной аорты и запредельные значения показателя у пациентов с некрозом кишечника. У пациентов с эндоваскулярными процедурами удаления аневризмы аорты подобных результатов выявлено не было, уровень I-FABP не повышался, что еще раз указывает на значительную роль ИК в механизмах повреждения эпителиальной оболочки кишечника.

Повышение уровней D-лактата и I-FABP было установлено в исследовании [18] во время и после кардиохирургических операций с ИК и без него. В работе, посвященной кишечной барьерной функции, А. Assadian и соавт. (2006) обнаружили самую высокую концентрацию лактата через 2 ч после операции и самую высокую концентрацию I-FABP - через 6 ч после операции у пациентов с восстановлением/заменой аортального клапана [19]. Подтверждена негативная роль ИК и НГ в механизмах повреждения кишечника [12].

Ряд исследователей указывают на то, что одной из причин повышения ВБД является степень нормоволемической дилуции [1, 20]. Результаты исследования

L. Dalfino и соавт. (2013) показали, что у кардиохирургических пациентов положительный баланс жидкости является одним из значимых причинных факторов развития ВБГ. С другой стороны, отрицательный баланс жидкости, полученный с помощью агрессивной ультрафильтрации, недавно был предложен среди консервативных стратегий снижения ВБГ [21]. В наше исследование не вошли результаты расчета баланса жидкости, однако степень гемодилюции также может являться одной из причин повышения уровней I-FABP.

В нашей работе показано, что повышенный уровень I-FABP сопровождается снижением pH и повышением уровня лактата в послеоперационном периоде. Несмотря на то, уровни pH и лактата не выходят за пределы референсных значений, прослеживаемая динамика отражает в той или иной степени развитие гипоксии тканей у скомпрометированных пациентов. У четырех пациентов основной группы, у которых развилась кишечная недостаточность в послеоперационном периоде, отмечены более низкие значения pH и более высокие уровни лактата, выходящие за пределы референсных значений. Поскольку эти показатели неспецифичны в отношении поражения кишечника, о прогностическом значении этих показателей можно говорить ограничено. Кроме того, повышенные значения I-FABP конкретно указывают на повреждение эпителиальных клеток кишечника, что делает весьма вероятным тот факт, что изменения артериального pH и уровня лактата являются прямым следствием клеточной гипоксемии слизистой оболочки кишечника.

Заключение

Наши результаты показывают, что уровень I-FABP может быть ценным маркером для раннего выявления пациентов с развитием ВБГ после кардиохирургической операции. Измерение I-FABP может служить ориентиром не только для выявления пациентов с ВБГ, но и для начала терапевтических мер, направленных на минимизацию дальнейшего ухудшения функционирования кишечника.

Литература / References

- Dalfino L., Sicolo A., Paparella D., Mongelli M., Rubino G., Brienza, N. Intra-abdominal hypertension in cardiac surgery. *ICVTS*. 2013;17(4):644–652. DOI: 10.1093/icvts/ivt272.
- Iyer D., D'Amours S., Aneman A. Intra-abdominal hypertension in post-operative cardiac surgery patients. *Crit. Care Resusc*. 2014;16(3):214–219.
- Dabrowski W., Rzecki Z. Intra-abdominal and abdominal perfusion pressure in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Acta Clin. Belg.* 2009;64(3):216–224. DOI: 10.1179/acb.2009.038.
- Zou L., Song X., Hong L., Shen X., Sun J., Zhang C. et al. Intestinal fatty acid-binding protein as a predictor of prognosis in postoperative cardiac surgery patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(33):e11782. DOI: 10.1097/MD.00000000000011782.
- Papakrivou E., Manoulakas E., Zakyntinos E., Makris D. Is intra-abdominal hypertension a risk factor for ventilator-associated pneumonia? *Ann. Transl. Med.* 2018;6(21):419. DOI: 10.21037/atm.2018.08.27.
- Dalfino L., Tullo L., Donadio I., Malcangi V., Brienza N. Intra-abdominal hypertension and acute renal failure in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008;34:707–713. DOI: 10.1007/s00134-007-0969-4.
- Longo W.E., Lee T.C., Barnett M.G., Vernava A.M., Wade T.P., Peterson G.J. et al. Ischemic colitis complicating abdominal aortic aneurysm surgery in the U.S. veteran. *J. Surg. Res.* 1996;60:351–354. DOI: 10.1006/jsre.1996.0056.
- Derikx J.P., Vreugdenhil A.C., Van den Neucker A.M., Grootjans J., van Bijnen A.A., Damoiseaux J.G. A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009;43(8):727–733. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31819194b0.
- Evennett N.J., Petrov M.S., Mittal A., Windsor J.A. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J. Surg.* 2009;33(7):1374–1383. DOI: 10.1007/s00268-009-0074-7.
- Kron I.L., Hartman P.K., Nolan S.P. The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal reexploration. *Intra Surg.* 1984;199:28–30. DOI: 10.1097/0000658-198401000-00005.
- Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., De Wale J., Jaeschke R., Malbrain M.L.N.G. et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: up-date consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med.* 2013;39(7):1190–1206. DOI: 10.1007/s00134-013-2906-z.
- Dohle D.-S., Bestendonk C., Petrat F., Tsagakis K., Wang M., Strucksberg K.-H. et al. Serum markers for early detection of patients with mesenteric ischemia after cardiac surgery. *Innov. Surg. Sci.* 2018;3(4):277–283. DOI: 10.1515/iss-2018-0035.
- Windsant I.C.V., Hellenthal F.A., Derikx J.P.M., Prins M.H., Buurman W.A., Jacobs M.J. et al. Circulating intestinal fatty acid-binding protein as an early marker of intestinal necrosis after aortic surgery. A prospective observational cohort study. *Ann. Surg.* 2012;255(4):796–803. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824b1e16.
- Hanssen S.J., Derikx J.P., Vermeulen Windsant I.C., Hanssen S.J., Derikx J.P., Windsant I.C.V. et al. Visceral injury and systemic inflammation in patients undergoing extracorporeal circulation during aortic surgery. *Ann. Surg.* 2008;248:117–125. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181784cc5.

15. Malbrain M.L., Cheatham M.L., Kirkpatrick A., Sugrue M., Parr M., De Waele J. et al. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med.* 2006;32:1722–32. DOI: 10.1007/s00134-006-0349-5.
16. Канева У.А., Подоксенов Ю.К., Каменщиков Н.О., Дьякова М.Л., Свирко Ю.С., Шипулин В.М. и др. Синдром внутрибрюшной гипертензии у кардиохирургических больных. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2018;11(5):69–75. Kaneva U.A., Podoksenov Yu.K., Kamenshchikov N.O., Diakova M.L., Svirko Yu.S., Shipulin V.M. et al. Intra-abdominal hypertension in cardiac patients. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2018;11(5):69–75. (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio20181105169.
17. Block T., Nilsson T.K., Bjorck M., Acosta S. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2008;68:242–248. DOI: 10.1080/00365510701646264.
18. Van Boven W.-J.P., Gerritsen W.B., Driessen A.H., van Dongen E.P., Klautz R.J., Aarts L.P. Minimised closed circuit coronary artery bypass grafting in the elderly is associated with lower levels of organ-specific biomarkers: a prospective randomised study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2013;30:685–694. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328364feb.
19. Assadian A., Assadian O., Senekowitsch C., Rotter R., Bahrami S., Furst W. et al. Plasma D-lactate as a potential early marker for colon ischaemia after open aortic reconstruction. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2006;31:470–474. DOI: 10.1016/j.ejvs.2005.10.031.
20. Czajkowski M., Dabrowski W. Changes in intra-abdominal pressure during CABG with normovolemic hemodilution. *Med. Sci. Monit.* 2006;12(11):CR487–492.
21. McNelis J., Marini C.P., Jurkiewicz A., Fields S., Caplin D., Stein D. et al. Predictive factors associated with the development of abdominal compartment syndrome in the surgical intensive care unit. *Arch. Surg.* 2002;137:133–136. DOI: 10.1001/archsurg.137.2.133.

Информация о вкладе авторов

Подоксенов Ю.К., Ладик У.А., Козлов Б.Н. – разработка концепции статьи, анализ и интерпретация полученных данных, участие в заключительной редакции статьи.

Свирко Ю.С., Дьякова М.Л. – написание и оформление статьи, проведение статистического анализа.

Каменщиков Н.О., Те М.А. – разработка методики и проведение терапии оксидом азота, написание и редактирование статьи.

Гусакова А.М., Трубачева О.А. – выполнение лабораторно-аналитической части исследования: проведение иммуноферментных исследований.

Чурилина Е.А. – ведение пациентов, анализ и интерпретация клинических данных, написание и редактирование статьи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Podoksenov Y.K., Ladik U.A., Kozlov B.N. – development of the concept of the article, analysis and interpretation of the data obtained, participation in the final revision of the article.

Svirko Y.S., Diakova M.L. – writing and formatting of the article, conducting statistical analysis.

Nikolay O. Kamenshchikov, Mark A. Te – development of methodology, implementation of nitric oxide therapy, writing and revising the manuscript.

Anna M. Gusakova, Oksana A. Trubacheva – performing the laboratory and analytical part of the study: conducting enzyme immunoassays.

Elena A. Churilina – patient management, analysis and interpretation of clinical data, writing and editing article.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work vouching for their accuracy and flawlessness.

Сведения об авторах

Подоксенов Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8939-2340.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

Свирко Юлия Станиславовна, д-р мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, отделение анестезиологии-реанимации, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2258-3564.

E-mail: julia@cardio-tomsk.ru.

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Ладик Ульяна Александровна, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии-реанимации, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6023-3701.

E-mail: uljana1001@gmail.com.

Дьякова Мария Леонидовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9353-7234.

E-mail: prima.maria@mail.ru.

Каменщиков Николай Олегович, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии-реанимации, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4289-4439.

E-mail: nikolajkamenof@mail.ru.

Information about the authors

Yury K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8939-2340.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

Yulia S. Svirko, Dr. Sci. (Med.) Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of Intensive Care, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2258-3564.

E-mail: julia@cardio-tomsk.ru.

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Ulyana A. Ladik, Cand. Sci. (Med.), Intensive Care Physician, Department of Intensive Care, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6023-3701.

E-mail: uljana1001@gmail.com.

Mariia L. Diakova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9353-7234.

E-mail: prima.maria@mail.ru.

Nikolay O. Kamenshchikov, Cand. Sci. (Med.), Intensive Care Physician, Department of Intensive Care, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4289-4439.

E-mail: nikolajkamenof@mail.ru.

Гусакова Анна Михайловна, канд. фарм. наук, научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3147-3025.

E-mail: anna@cardio-tomsk.ru.

Трубачева Оксана Александровна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1253-3352.

E-mail: otrubacheva@cardio-tomsk.ru.

Чурилина Елена Александровна, аспирант, отделение анестезиологии-реанимации, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-00033562-9979.

E-mail: lana.semenova.96@inbox.ru.

Те Марк Артурович, врач-ординатор, отделение анестезиологии-реанимации, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-26726136.

E-mail: marik640213@gmail.com.

 **Свирко Юлия Станиславовна**, e-mail: julia@cardio-tomsk.ru.

Anna M. Gusakova, Cand. Sci. (Pharm.), Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3147-3025.

E-mail: anna@cardio-tomsk.ru.

Oksana A. Trubacheva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1253-3352.

E-mail: otrubacheva@cardio-tomsk.ru.

Elena A. Churilina, Graduate Student, Department of Intensive Care, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-00033562-9979.

E-mail: lana.semenova.96@inbox.ru.

Mark A. Te, Medical Resident, Department of Intensive Care, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-26726136.

E-mail: marik640213@gmail.com.

 **Yulia S. Svirko**, e-mail: julia@cardio-tomsk.ru.

Поступила 27.10.2022

Received October 27, 2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-184-192>
УДК 616.12-008.318-07: 616-018.2-007.17:576.362

Clinical characteristics and assessment of structural and functional myocardium changes in patients with nonspecific connective tissue disorder

Ekaterina N. Loginova¹, Galina I. Nechaeva¹, Anastasia N. Dakuko¹,
Ilya V. Bogatyrev¹, Viktor V. Potapov^{1, 2}, Nikolay A. Kirichenko¹,
Ivan V. Sharoon³

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 12, Lenina str., Omsk, 644099, Russian Federation

² Budgetary healthcare institution of the Omsk region «Clinical Diagnostic Center», 9, Iliinskaya str., Omsk, 644024, Russian Federation

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Omsk State Technical University», 11, Mira ave., Omsk, 644050, Russian Federation

Abstract

Early non-invasive diagnosis of structural changes in the heart plays an important role in optimizing approaches to preventing dangerous rhythm disorders at a young age.

Aim: To study the phenotypic features of nonspecific connective tissue disorder (NCTD) in relation to the myocardial strain and the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with cardiac arrhythmias and NCTD.

Results. There was an association between a local longitudinal left ventricular (LV) strain and pectus excavatum ($r_s = 0.234$, $p = 0.008$), joint hypermobility syndrome ($r_s = 0.406$, $p = 0.026$), spinal scoliosis ($r_s = 0.266$, $p = 0.003$), mitral valve prolapse (MVP) ($r_s = 0.519$, $p = 0.003$), diagnostic threshold of NCTD ($r_s = 0.395$, $p = 0.031$) in patients with arrhythmias and NCTD; there was an inverse weak to moderate association of body mass index (BMI) and myocardial strain in a number of LV segments. There was a significant relationship between NT-proBNP and diagnostic threshold of NCTD ($r_s = 0.496$, $p = 0.001$), mitral valve prolapse ($r_s = 0.469$, $p = 0.002$).

Conclusion. Chest deformity, spinal scoliosis, joint hypermobility, mitral valve prolapse and BMI decrease in patients with arrhythmic syndrome and NCTD are associated with the myocardial strain and NT-proBNP level that can be used for the early identification of myocardial remodeling in this patient cohort.

Keywords:	nonspecific connective tissue disorder, left ventricular longitudinal strain, NT-proBNP.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was carried out within the framework of the Russian Science Foundation grant No. 22-25-20100 «Assessment of structural and functional changes in the myocardium in patients with nonspecific connective tissue disorder living in Omsk and the Omsk region».
Adherence to ethical standards:	the study (planned in accordance with Part 5, Art. 22 of the Federal Law of 21 November 2011, 323-FZ «On the basics of health care in the Russian Federation» in Ed. of 2 July 2021) was approved by the local ethical committee of the FGBU OPM of the Russian Ministry of Health (Protocol 7 of 6 April 2022). Prior to being included in the study during 2022, all participants signed an informed consent to participate in the study in accordance with the standards of good clinical practice (Good Clinical Practice) and the principles of the Helsinki Declaration.
For citation:	Loginova E.N., Nechaeva G.I., Dakuko A.N., Bogatyrev I.V., Potapov V.V., Kirichenko N.A., Sharoon I.V. Clinical characteristics and assessment of structural and functional myocardium changes in patients with nonspecific connective tissue disorder. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):184–192. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-184-192 .

Логонова Екатерина Николаевна, e-mail: ekaterina.n.loginova@yandex.ru.

Клиническая характеристика и оценка структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Е.Н. Логинова¹, Г.И. Нечаева¹, А.Н. Дакуко¹, И.В. Богатырев¹, В.В. Потапов^{1,2},
А.Н. Кириченко¹, И.В. Шарун³

¹ Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, Российская Федерация, Омск, ул. Ленина, 12

² Клинический диагностический центр, 644024, Российская Федерация, Омск, ул. Ильинская, 9

³ Омский государственный технический университет, 644050, Российская Федерация, Омск, пр-т Мира, 11

Аннотация

Своевременная неинвазивная диагностика структурных изменений сердца играет важную роль для оптимизации подходов к профилактике возникновения опасных нарушений ритма в молодом возрасте.

Цель: изучить фенотипические особенности недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) во взаимосвязи с миокардиальным стрейном и уровнем (NT-proBNP) у пациентов с нарушениями ритма сердца при НДСТ.

Материал и методы. В исследование включены 127 пациентов молодого возраста (18–44 года) с аритмическим синдромом на фоне НДСТ (группа 1), наблюдавшихся в университетской клинике, и 30 добровольцев с единичными признаками НДСТ, сопоставимых по возрасту и полу (группа 2). Всем участникам исследования проводилось определение внешних и органических фенотипических проявлений НДСТ во взаимосвязи с уровнем NT-proBNP и показателями Speckle-tracking эхокардиографии.

Результаты. У пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ выявлена ассоциация между локальным снижением продольной деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) и воронкообразной деформацией грудной клетки ($r_1 = 0,234$; $p = 0,008$), синдромом гипермобильности суставов ($r_1 = 0,406$; $p = 0,026$), сколиозом позвоночника ($r_1 = 0,266$; $p = 0,003$), пролапсом митрального клапана (ПМК) ($r_1 = 0,519$; $p = 0,003$), диагностическим порогом НДСТ ($r_1 = 0,395$; $p = 0,031$). Кроме того, выявлена обратная слабой и средней степени значимости ассоциация индекса массы тела (ИМТ) со снижением миокардиального стрейна в ряде сегментов ЛЖ. В группе 1 отмечена корреляция между NT-proBNP и уровнем диагностического порога НДСТ ($r_1 = 0,496$; $p = 0,001$), наличием ПМК ($r_1 = 0,469$; $p = 0,002$).

Заключение. Деформация грудной клетки, сколиоз позвоночника, гипермобильность суставов, ПМК, снижение ИМТ ассоциированы у пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ с миокардиальным стрейном и уровнем NT-proBNP, что может быть использовано для ранней идентификации ремоделирования миокарда в данной когорте больных.

Ключевые слова:	недифференцированная дисплазия соединительной ткани, продольная деформация миокарда левого желудочка, NT-proBNP.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20100 «Оценка структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в Омске и Омской области».
Соответствие принципам этики:	Соответствие принципам этики: данное исследование (запланированное в соответствии с ч. 5 ст. 22 Федерального закона от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в ред. от 02 июля 2021 г.) одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 06 апреля 2022 г.). До включения в исследование в течение 2022 г. всеми участниками подписано информированное согласие на участие в исследовании в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Для цитирования:

Логинова Е.Н., Нечаева Г.И., Дакуко А.Н., Богатырев И.В., Потапов В.В., Кириченко А.Н., Шарун И.В. Клиническая характеристика и оценка структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(4):184–192. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-184-192>.

Introduction

Nonspecific connective tissue disorder (NCTD) is characterized by a proгредиент course with the formation of pathological bone changes in the chest and spine, creating the prerequisites for cardiovascular pathology, in particular, heart rhythm and conduction disorders [1, 2]. Perivascular expansion of myocardial connective tissue is recognized as one of the leading causes of life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death (SCD) in young patients with phenotypic signs of NCTD [3, 4]. In this regard, it is extremely important to diagnose in time structural heart changes that increase the risk of dangerous rhythm disorders at a young age [5]. A personalized risk of developing cardiovascular complications in NCTD, considering the genotyping of patients, was proposed by Druk I.V. et al (2015) [6]. In routine clinical practice the Wald sequential recognition procedure, adapted by A.A. Genkin and E.V. Gubler, is used for assessment of general prognosis of the dysplastic process and the severity of clinical manifestations of NCTD (1964) [2, 3]. Biological and visual markers of myocardial fibrosis, such as N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and myocardial strain, are more informative regarding outpatient diagnosis of the initial stages of myocardial remodeling [7-9]. Taking into account the relevance of the search for minimally invasive assessment methods of early structural myocardium changes in young, working-age people, the aim of this study was to analyze the relationship between the phenotypic NCTD manifestations with myocardial strain indicators and the level of NT-proBNP in patients with cardiac arrhythmias in NCTD.

Material and methods

A one-stage comparative study included patients with arrhythmic syndrome due to NCTD, observed on an outpatient basis at the clinic of Omsk State Medical University (group 1, n=127, mean age 30.82±8.17, 84 women and 43 men). The control group included practically healthy people with single clinical manifestations of stigmata of connective tissue disorder [1], compared by age and gender (group 2, n = 30, average age 34.13±6.87, 21 women and 9 men). Inclusion criteria: arrhythmic syndrome in the history (changes in the standard rate, regularity and source of heart excitation, previously recorded during an electrophysiological study, impulse conduction disorders atypical for healthy individuals) [1, 2]; age 18-44 years; signs of NCTD with a total diagnostic coefficient (threshold) of NCTD of more than 17 points [1]; voluntary informed consent of the patient to participate in the study. Exclusion criteria: specific, hereditary syndromes of connective tissue disorders (Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, etc.); skeletal deformations as a result of traumatic injuries; acute or exacerbation of chronic somatic diseases; diseases that can affect the results of the study (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure (with preserved ejection fraction (EF) of the left

ventricle (LV)), heart defects, familial forms of lipid metabolism disorders, diabetes mellitus, obesity); alcoholism, drug addiction, use of medications that may affect the results of the study; pregnancy and lactation; failure by the patient to comply with the study protocol.

This study (planned in accordance with Part 5 of Article 22 of Federal Law No. 323-FZ of November 21, 2011 “On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation” as amended on July 2, 2021) was approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of Russian Federation (protocol No. 7 of April 6, 2022). All participants signed an informed consent in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki before inclusion into the study during 2022.

In addition to the standard clinical and instrumental examination (complaints and medical history collection, physical examination, ECG), all study participants underwent 72-hour ECG monitoring, transthoracic echocardiography (EchoCG). External and organ phenotypic manifestations of NCTD were also assessed [1]. The serum level of NT-proBNP was assessed by enzyme immunoassay at the Academic Center for Laboratory Diagnostics of the Omsk State Medical University. Additionally, all study participants were performed Speckle-tracking echocardiography (Echo) assessed changes in the longitudinal deformation of the left ventricular (LV) myocardium using an 18-segment model on an expert class ultrasound scanner EPIQ 7 ELITE (Philips, the Netherlands; the reference value of the longitudinal deformation of the LV myocardium in systole for this device is 18 %).

The obtained data were assessed by Python statistical packages: SciPy, Pandas, Pyplot and Seaborn. Normally distributed quantitative measures are represented by mean (*M*) and standard deviation (*SD*); in the absence of normality of distribution, the median (*Me*) and interquartile range were indicated [*Q1*; *Q3*]. The statistical significance of the differences was determined by Student's *t* test in the case of a normal distribution of the characteristic; if the latter was not observed, the Mann-Whitney test was used. Differences were considered significant at $p \leq 0.05$. The significance of differences in categorical indicators in independent patient groups was determined using Pearson's χ^2 test and Fisher's exact test. Correlation analysis of normally distributed quantitative indicators was carried out using the Pearson correlation coefficient or, in the absence of normal distribution of the indicator, by using the Spearman correlation coefficient.

Results

The most significant clinical, anamnestic and phenotypic characteristics of the study groups are presented in Table 1.

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the study groups

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых групп

Parameters Показатели	Group 1, n = 127 Группа 1, n = 127	Group 2, n = 30 Группа 2, n = 30	p
Age, years, M ± SD Возраст, лет, M ± SD	30.82 ± 8.17	34.13 ± 6.87	0.426
Men/women, n (%) Мужчины/женщины, n (%)	43 (34) / 84 (66)	9 (30) / 21 (70)	0.689
Episodes of palpitations, n (%) Эпизоды сердцебиений, n (%)	99 (78)	2 (7)	0.001
Episodes of dizziness, n (%) Эпизоды головокружения, n (%)	74 (58)	3 (10)	0.001
Episodes of presyncope, n (%) Эпизоды пресинкопе, n (%)	36 (28)	0 (0)	0.002
Episodes of syncope, n (%) Эпизоды синкопе, n (%)	4 (3)	0 (0)	0.721
SCD in close relatives, n (%) ВСС у близких родственников, n (%)	3 (2)	0 (0)	0.914
BMI, kg/m ² , M ± SD ИМТ, кг/м ² , M ± SD	18.75 ± 1.47	21.42 ± 1.96	0.001
HR, beats/ min, M ± SD ЧСС, уд/мин, M ± SD	80.62 ± 12.51	80.20 ± 12.42	0.868
SBP, mmHg, M ± SD САД, мм рт. ст., M ± SD	116.27 ± 5.61	118.57 ± 5.48	0.792
DBP, mmHg, M ± SD ДАД, мм рт. ст., M ± SD	67.28 ± 5.96	69.47 ± 5.98	0.877
Dolichostenomelia, n (%) Долихостеномелия, n (%)	74 (58)	12 (40)	0.109
Asthenic chest, n (%) Астеническая грудная клетка, n (%)	43 (34)	2 (7)	0.006
Pectus excavatum, I degree, n (%) Воронкообразная деформация грудной клетки I степени, n (%)	8 (6)	0 (0)	0.342
Spinal scoliosis II–III, n (%) Сколиоз позвоночника II–III, n (%)	68 (54)	5 (17)	0.001
Hyperkyphosis of the thoracic spine, n (%) Гиперкифоз грудного отдела позвоночника, n (%)	17 (13)	4 (13)	1.0
Hyperlordosis of the lumbar spine, n (%) Гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, n (%)	48 (38)	2 (7)	0.002
Transverse flatfoot, n (%) Поперечное плоскостопие, n (%)	17 (13)	3 (10)	0.845
Longitudinal flatfoot, n (%) Продольное плоскостопие, n (%)	42 (33)	5 (17)	0.123
Dilation of the umbilical ring, n (%) Расширение пупочного кольца, n (%)	10 (8)	0 (0)	0.241
Joint hypermobility, n (%) Гипермобильность суставов, n (%)	87 (69)	0 (0)	0.0
Varge index is less than 1.5, n (%) Индекс Варге меньше 1.5, n (%)	40 (31)	0 (0)	0.001
Varge index in the range of 1.5–1.7, n (%) Индекс Варге в диапазоне 1.5–1.7, n (%)	66 (52)	3 (10)	0.0
Improper bite, n (%) Неправильный прикус, n (%)	43 (34)	7 (23)	0.371
Mitral valve prolapse, n (%) Пролапс митрального клапана, n (%)	55 (43)	2 (7)	0.0
Myopia, n (%) Миопия, n (%)	21 (17)	5 (17)	1.0
Astigmatism, n (%) Астигматизм, n (%)	1 (0.8)	0 (0)	1.0
Nephroptosis, colonoptosis, n (%) Нефроптоз, колоноптоз, n (%)	29 (23)	3 (10)	0.138
TV prolapse, n (%) Пролапс ТК, n (%)	1 (0.8)	0 (0)	1.0
Diagnostic threshold for NCTD, points Диагностический порог НДСТ, баллы	35.01 ± 8.97	15.29 ± 1.45	0.001

Note: SCD – sudden cardiac death, BMI – body mass index, HR – heart rate, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, TV – tricuspid valve, NCTD – nonspecific connective tissue disorder.

Примечание: ВСС – внезапная сердечная смерть, ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ТК – трикуспидальный клапан, НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Analysis of clinical and anamnestic characteristics disclosed predominance of female patients in the cohort. The age of the participants did not differ significantly in both groups. Patients with arrhythmic syndrome affected by NCTD were significantly more likely to experience palpitations and dizziness. This fact with pre-fainting and fainting states in the history, as well as sudden cardiac death (SCD) of close relatives, indicated the need for further diagnostic search.

Body mass index (BMI) and Varge index in the group 1 were significantly lower than in the control group. Heart rate

and blood pressure indicators in the study groups did not differ significantly. There was also a tendency to hypotension that may be affected by dysfunction of the autonomic system. The latter often occurs at a young age, especially in presence of NCTD stigmas [1, 2].

Among the phenotypic manifestations of NCTD in patients with arrhythmic syndrome, changes in the chest shape, the spine pathology, joint hypermobility, and mitral valve prolapse were significantly more common.

Figure 1 presents heart rhythm and conduction disorders.

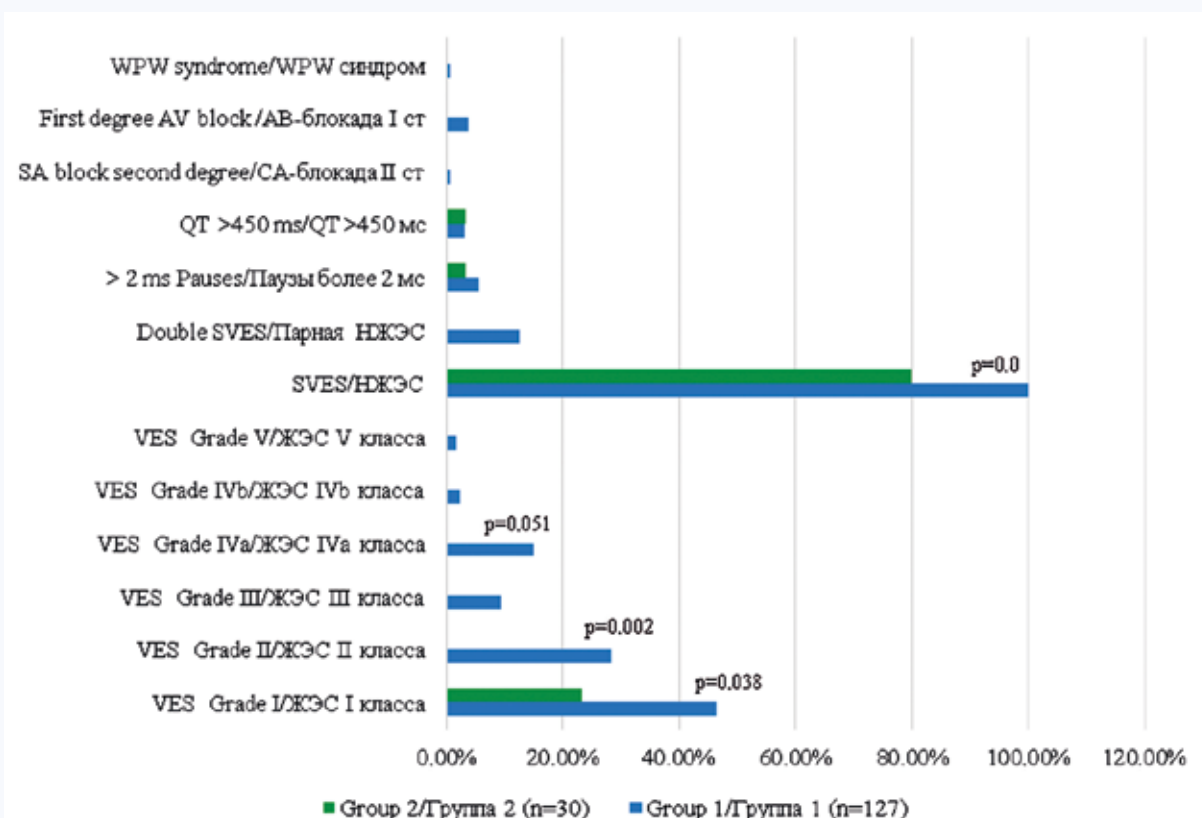


Fig. 1. Structure of heart rhythm disorders in study groups

Note: AV block I stage – atrioventricular block of the 1st degree, VES – ventricular extrasystole, SVES – supraventricular extrasystole, SA blockade of the 2nd degree – sinoatrial block of the second degree, WPW syndrome – Wolff – Parkinson – White syndrome.

Рис. 1. Структура нарушений сердечного ритма в исследуемых группах

Примечание: АВ-блокада I ст. – атриоventрикулярная блокада I степени, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия, СА-блокада II ст. – синоатриальная блокада II степени, WPW-синдром – синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

According to ECG monitoring data for 72 hours, in group 1, ventricular extrasystole (VES) was noted, including high gradations, according to the classification of B. Lown and M. Wolf (1971), as modified by M. Ryan et al. (1975): Class I – 46.5%, Class II – 28.3%, Class III – 9.5%, Class IVa – 14.7%, Class IVb – 2.4%, Class V – 1.6 %, as well as paired supraventricular extrasystoles (SVES) (12.6%). The control group showed single monomorphic monotopic supraventricular (80%) and ventricular extrasystoles (23.3%), typical for healthy individuals.

According to standard Echo, in the group of patients with arrhythmic syndrome affected by NCTD, a higher incidence of mitral valve prolapse was revealed (43% in group 1 vs 7% in group 2; $p = 0.000$) in comparison with the control group.

Enzyme immunoassay in the group of patients with

arrhythmic syndrome affected by NCTD showed a higher level of NT-proBNP in comparison with the control group (10.54 [0.0; 75.27] in group 1 vs 1.51 [0.0; 18.06] in group 2; $p = 0.046$).

Speckle-tracking Echo results showed statistically significant differences in the study groups: lower values of global longitudinal strain of LV myocardium in group 1 compared to group 2 (-22.96% [-24.56%; -21.50%] vs -24.73% [-25.25%; -23.84%], ($p=0.016$)). A local decrease in longitudinal myocardial strain (in two or more segments of the left ventricle, $p = 0.025$) was noted in 62.2% of patients with arrhythmic syndrome due to NCTD and 13.3% of patients in the control group. Figure 2 shows a decrease in longitudinal strain in the anterior and lower basal segments in patient group 1.

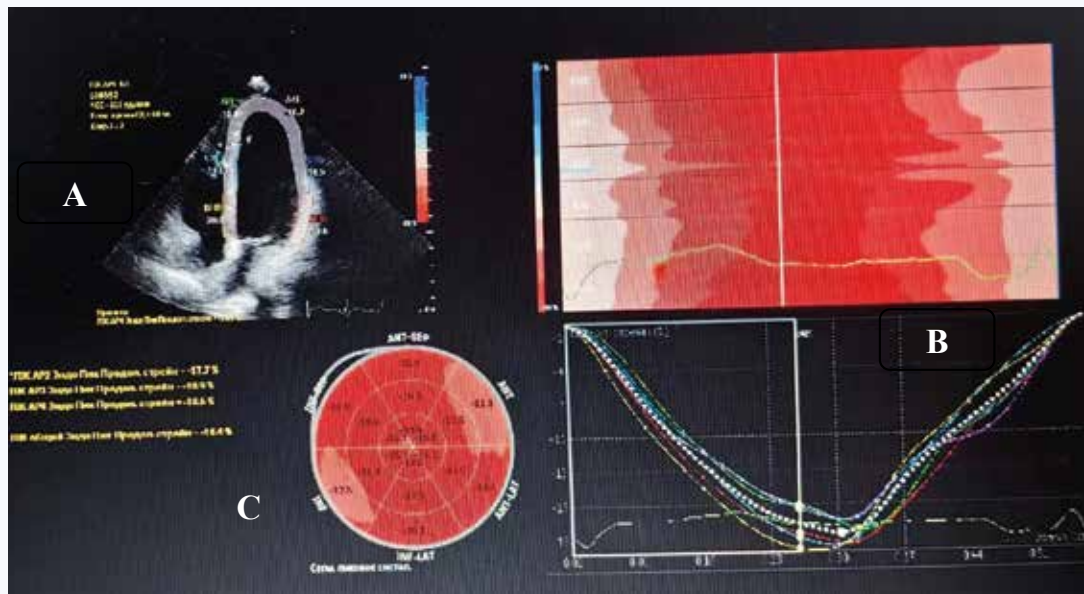


Fig. 2. Analysis of global longitudinal strain of the left ventricle of patient of the 1st group in a four-chamber view (A) with corresponding time-to-peak strain curves (B). Decreased longitudinal strain in the anterior and inferior basal segments in the 18-segment LV bull's eye model (C)
 Рис. 2. Анализ глобальной продольной деформации левого желудочка пациента группы 1 в четырехкамерной проекции (A) с соответствующими кривыми времени до пика деформации (B). Снижение продольного стрейна в переднем и нижнем базальных сегментах на 18-сегментарной модели левого желудочка («бычий глаз») (C)

The correlation analysis showed a direct moderate statistically significant correlation between NT-proBNP and heart rate ($r_1 = 0.462$, $p = 0.010$), the level of the diagnostic threshold of NCTD ($r_1 = 0.496$, $p = 0.001$) with the presence of mitral prolapse valve ($r_1 = 0.469$, $p = 0.002$) and mitral regurgitation ($r_1 = 0.53$; $p = 0.008$) as well as ventricular extrasystoles III ($r_1 = 0.582$; $p = 0.045$), IVa ($r_1 = 0.39$; $p = 0.042$) and V classes ($r_1 = 0.397$; $p = 0.037$) in patients of group 1.

In group 1, a correlation was revealed between paired supraventricular extrasystoles and a decrease in local longitudinal strain in the medial inferior ($r_1 = 0.239$; $p = 0.007$), median anterolateral ($r_1 = 0.227$; $p = 0.013$)

and apical anterolateral ($r_1 = 0.219$; $p = 0.017$) segments; ventricular extrasystoles of class I and local strain in the median anterior ($r_1 = 0.253$; $p = 0.004$) and apical anterior ($r_1 = 0.253$; $p = 0.004$) segments; ventricular extrasystoles of class V and deterioration of the deformation LV characteristics in the basal inferior ($r_1 = 0.215$; $p = 0.021$) and median anterior ($r_1 = 0.211$; $p = 0.023$) segments.

Moreover, in patients with arrhythmic syndrome affected by NCTD, significant weak and moderate correlations were revealed between the frequency of a number of phenotypic features of NCTD, as well as BMI and a segmental decrease in the longitudinal strain of LV myocardium (Tables 2, 3).

Table 2. Association of phenotypic features of NCTD with local left ventricular stretch in group 1

Таблица 2. Ассоциация фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани с локальным стрейном левого желудочка в группе 1

Phenotypic features of NCTD Фенотипические признаки НДСТ	LV myocardial segments Сегменты миокарда ЛЖ	Correlation within group 1 Корреляция внутри группы 1	p
Asthenic chest Астеническая грудная клетка	Longitudinal global LV deformation Продольная глобальная деформация ЛЖ	0.234	0.008
	Basal anteroseptal Базальный передне-перегородочный	0.226	0.011
	Medial inferior septal Срединный нижне-перегородочный	0.217	0.014
	Medial anterolateral Срединный переднебоковой	0.217	0.014
	Basal anterolateral Базальный переднебоковой	0.208	0.019
	Basal inferior septal Базальный нижне-перегородочный	0.204	0.022
	Funnel-shaped chest deformity I degree Воронкообразная деформация грудной клетки I степени	Apical inferior Апикальный нижний	0.234

End of table 2
Окончание табл. 2

Phenotypic features of NCTD Фенотипические признаки НДСТ	LV myocardial segments Сегменты миокарда ЛЖ	Correlation within group 1 Корреляция внутри группы 1	<i>p</i>
Spinal scoliosis II–III Сколиоз позвоночника II–III	Basal anterior Базальный передний	0.266	0.003
	Basal anteroseptal Базальный передне-перегородочный	0.232	0.009
Joint hypermobility syndrome Синдром гипермобильности суставов	Apical inferior lateral Апикальный нижнебоковой	0.386	0.035
	Medial inferior lateral Срединный нижнебоковой	0.406	0.026
Varge index is less than 1.5 Индекс Варге меньше 1.5	Medial anterolateral Срединный переднебоковой	–0.208	0.019
	Basal inferior Базальный нижний	–0.219	0.013
Mitral valve prolapse Пролапс митрального клапана	Basal inferior lateral Базальный нижнебоковой	0.405	0.041
	Basal anterior Базальный передний	0.519	0.003
	Medial anterolateral Срединный переднебоковой	0.241	0.006
Diagnostic threshold for NCTD ДП НДСТ	Medial anterolateral Срединный переднебоковой	0.395	0.031
	Apical anterior Апикальный передний	0.37	0.044

Note: DT NCTD – the diagnostic threshold for nonspecific connective tissue disorder.

Примечание: ДП НДСТ – диагностический порог недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Table 3. Association of BMI with local left ventricular strain in group 1

Таблица 3. Ассоциация индекса массы тела с локальным стрейном левого желудочка в группе 1

Parameter Признак	LV myocardial segment Сегмент миокарда ЛЖ	Correlation within group 1 Корреляция внутри группы 1	<i>p</i>
BMI ИМТ	Medial anterior Срединный передний	–0.202	0.024
	Medial inferior Срединный нижний	–0.212	0.017
	Basal inferior septal Базальный нижне-перегородочный	–0.216	0.015
	Basal anteroseptal Базальный передне-перегородочный	–0.221	0.013
	Basal anterior Базальный передний	–0.244	0.006
	Basal inferior Базальный нижний	–0.251	0.005
	Apical inferior septal Апикальный нижне-перегородочный	–0.28	0.001
	Basal anterolateral Базальный переднебоковой	–0.29	0.001
	Apical anterolateral Апикальный переднебоковой	–0.3	0.001
	Medial inferior septal Срединный нижне-перегородочный	–0.314	0.0
	Longitudinal global LV deformation Продольная глобальная деформация ЛЖ	–0.325	0.0
	Medial anterolateral Срединный переднебоковой	–0.395	0.0

Note: BMI – body mass index.

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

An inverse relationship of average significance with BMI with a decrease in myocardial strain in the median infero-septal segment ($r = -0.376$, $p = 0.041$) was noted in group 2.

Discussion

The influence of heart rhythm and conduction disorders on the prognosis of young patients is well known [4, 5]. In

connective tissue disorder, hereditary and nonspecific, arrhythmic syndrome also plays a leading role in the development of cardiovascular complications [2, 10]. The development of connective tissue disorder is based on the pathology of the synthesis/catabolism of its structural proteins or enzymes [1, 2]. In this case, a distortion of the ratio of synthesis and collagen breakdown is one of the key

links in increase in myocardial stiffness. Collagen imbalance can cause excessive accumulation of extracellular matrix, contributing to the formation of myocardial fibrosis, as the basis of electrical heterogeneity of the myocardium [11, 12]. Besides, the formation and progression of arrhythmic syndrome affected by NCTD is contributed by an asthenic type, chest deformation and spinal pathology [1–3].

The correlation between the total diagnostic coefficient of NCTD and the level of NT-proBNP revealed in group 1 can indicate an increase in the volume of the extracellular matrix of the myocardium in patients with arrhythmic syndrome affected by NCTD [7, 12, 13]. The direct correlation between NT-proBNP and VVC classes III–V indirectly confirms research data indicating the diagnostic role of this biomarker in patients with cardiac arrhythmias [11, 13].

According to Speckle-tracking Echo the patients in group 1 also showed initial signs of systolic dysfunction in certain areas of the LV myocardium that may indirectly indicate an early stage of subclinical fibrosis [8, 14]. The same results were presented by Smetanin M.Yu. et al. (2022), who revealed a local decrease in myocardial deformation in patients of reproductive age with NCTD [15]. A correlation analysis revealed a relationship between the segmental deterioration of the deformation characteristics of the LV and paired NVES, VES classes I and V. The received data highlight the important role of advanced Echo in the early diagnosis of myocardial structural changes being the basis of myocardial electrical heterogeneity [8, 9, 14].

The relationship of phenotypic manifestations of NCTD with indicators of myocardial strain was considered, for the first time, in our study. The defined association may indicate that in patients with chest deformity, spinal scoliosis, joint

hypermobility syndrome, MVP, as well as with interference of two or more systems in the dysplastic process and the sum of the diagnostic coefficients of NCTD exceeding 23 points, an in-depth study of systolic LV function in order to early reduce the zone of reduction in LV myocardial deformation and timely initiation of measures to normalize metabolic processes in connective tissue in order to slow down the progression of myocardial fibrosis.

The defined association may evidence that an in-depth study of systolic LV function for early identification of zones of reduced LV myocardium deformation and timely initiation of measures for normalization of metabolic processes in connective tissue to slow the progression of myocardial fibrosis is indicated in patients with chest deformity, spinal scoliosis, joint hypermobility syndrome, MVP, as well as with interference of two or more systems in the dysplastic process and the sum of the diagnostic coefficients of NCTD exceeding 23 points.

Conclusion

Chest deformity, spinal scoliosis, joint hypermobility, MVP, decreased BMI are associated in patients with arrhythmic syndrome affected by NCTD with myocardial strain and NT-proBNP level that can be used for early identification of myocardial remodeling in this cohort of patients.

Acknowledgement

We would like to thank A.V. Zykina, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Head of the Department of Applied Mathematics and Fundamental Informatics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Omsk State Technical University» for her help in the study.

References / Литература

1. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1.2):137–209. Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018;13(1.2):137–209. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13037.
2. Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Современный подход при дисплазии соединительной ткани в кардиологии: диагностика и лечение: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023:432. Nechaeva G.I., Martynov A.I. Modern approach in connective tissue dysplasia in cardiology: diagnosis and treatment: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2023:432.
3. Шилова М.А. Внезапная сердечная смерть лиц молодого возраста: факторы риска, причины, морфологические эквиваленты. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2015;3(6):25–34. Shilova M.A. Sudden cardiac death of persons of young age: risk factors, causes, morphological equivalents. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2015;3(6):25–34. (In Russ.). DOI: 10.18565/cardio.2015.7.78-83.
4. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти, 2-е изд-е. М.: МедПрактика-М; 2018:247. National recommendations on risk determination and prevention of sudden cardiac death, second edition. Moscow: MedPraktika-M Publishing House; 2018:247.
5. Priori S.G., Marino M. Sudden cardiac death in the young: Are we still missing the opportunity to prevent recurrences in the family? *Heart Rhythm*. 2021;18(10):1645–1646. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.06.1179.
6. Друк И.В., Нечаева Г.И., Осеева О.В., Поморгайло Е.Г., Максимов В.Н., Ивановшук Д.Е. и др. Персонифицированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. *Кардиология*. 2015;(3):75–84. Druk I.V., Nechaeva G.I., Oseeva O.V., Pomorgailo E.G., Maksimov V.N., Ivanoschuk D.E. et al. Personalized assessment of the risk of developing adverse cardiovascular complications in young patients with connective tissue dysplasia. *Cardiology*. 2015;(3):75–84. (In Russ.). DOI: 10.18565/cardio.2015.3.75-84.
7. Almeida A.G. NT-proBNP and myocardial fibrosis: The invisible link between health and disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70(25):3110–3112. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.010.
8. Lisi M., Cameli M., Mandoli G.E., Pastore M.C., Righini F.M., D'Ascenzi F. et al. Detection of myocardial fibrosis by speckle-tracking echocardiography: from prediction to clinical applications. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(5):1857–1867. DOI: 10.1007/s10741-022-10214-0.
9. Li L., Zhao Q., Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biol.* 2018;68–69:490–506. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.013.
10. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(1s1):5–32. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnostics and treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(1s1):5–32. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2013-1s1-5-32.
11. Осокина А.В., Каретникова В.Н., Поликутина О.М., Иванова А.В., Авраменко О.Е., Груздева О.В. и др. Значение N-концевого пропептида проколлагена III типа для прогнозирования диастолической дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда и сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2494. Osokina A.V., Karetnikova V.N., Polikutina O.M., Ivanova A.V., Avramenko O.E., Gruzdeva O.V. et al. Significance of N-terminal propeptide of procollagen type III for prediction of diastolic dysfunction in patients with myocardial infarction and preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2494. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2494.

12. Dieterlen M.T., Klaeske K., Spampinato R., Marin-Cuartas M., Wiesner K., Morningstar J. et al. Histopathological insights into mitral valve prolapse-induced fibrosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1057986. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1057986.
13. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(S4):4140.
- Chaulin A.M., Dupliakov D.V. Elevation of natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(S4):4140. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4140.
14. Gao L., Zhang L., Zhang Z., Lin Y., Ji M., He Q. et al. Clinical utility of strain imaging in assessment of myocardial fibrosis. *J. Clin. Med.* 2023;12(3):743. DOI: 10.3390/jcm12030743.
15. Сметанин М.Ю., Ополонский Д.В., Мельников А.В., Пименов Л.Т., Чернышова Т.Е. Особенности деформации миокарда левого желудочка у пациенток репродуктивного возраста с дисплазией соединительной ткани. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(2):92–97.
- Smetanin M.Yu., Opolonskiy D.V., Melnikov A.V., Pimenov L.T., Chernyshova T.E. et al. Features of left ventricular myocardial deformation in female patients of reproductive age with connective tissue dysplasia. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(2):92–97. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-2-92-97.

Информация о вкладе авторов

Все члены группы авторов отвечают критериям авторства:

- 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных;
- 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;
- 3) окончательное утверждение рукописи для публикации;
- 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы; предполагается, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестного выполнения любой части представленного исследования.

Information about the authors

Ekaterina N. Loginova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases and Family Medicine DPO, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-0601-7044.

E-mail: ekaterina.n.loginova@yandex.ru.

Galina I. Nechaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Diseases and Family Medicine DPO, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-2255-128X.

e-mail: profnechaeva@yandex.ru.

Anastasia N. Dakuko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics with a course DPO, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-8390-343X.

e-mail: doc-man85@mail.ru.

Ilya V. Bogatyrev, Student, Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-4016-2023.

E-mail: ilyabogatyrev23339@gmail.com.

Viktor V. Potapov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Functional Methods of Research, Budgetary healthcare institution of the Omsk region «Clinical Diagnostic Center»; Associate Professor, Department of Internal Diseases and Family Medicine DPO, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-3823-7367.

E-mail: potapovvv@mail.ru.

Nikolay A. Kirichenko, Junior Research Scientist, Central Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-8411-0973.

E-mail: honomer_1608@mail.ru.

Ivan V. Sharoon, Senior Lecturer, Department of Applied Mathematics and Fundamental Informatics Science, Faculty of Information Technologies and Computer Systems, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Omsk State Technical University». ORCID 0000-0002-3643-560X.

E-mail: ivansharun@gmail.com.

Ekaterina N. Loginova, e-mail: ekaterina.n.loginova@yandex.ru.

Information on author contributions

All members of the group of authors meet the criteria of authorship:

- 1) study concept and design, data analysis and interpretation;
 - 2) manuscript justification and critical intellectual content verification ;
 - 3) final approval of manuscript for publication;
- All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and integrity.

Сведения об авторах

Логинова Екатерина Николаевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0601-7044.

E-mail: ekaterina.n.loginova@yandex.ru.

Нечаева Галина Ивановна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2255-128X.

E-mail: profnechaeva@yandex.ru.

Дакуко Анастасия Николаевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8390-343X>.

E-mail: doc-man85@mail.ru.

Богатырев Илья Вячеславович, студент лечебного факультета, гр. 615, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4016-2023.

E-mail: ilyabogatyrev23339@gmail.com.

Потапов Виктор Владимирович, канд. мед. наук, заведующий отделом функциональных методов исследований, Клинический диагностический центр; доцент, кафедра внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3823-7367.

E-mail: potapovvv@mail.ru.

Кириченко Николай Александрович, младший научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8411-0973.

E-mail: honomer_1608@mail.ru.

Шарун Иван Владимирович, старший преподаватель, кафедра прикладной математики и фундаментальной информатики, факультет информационных технологий и компьютерных систем, Омский государственный технический университет. ORCID 0000-0002-3643-560X.

E-mail: ivansharun@gmail.com.

Логинова Екатерина Николаевна, e-mail: ekaterina.n.loginova@yandex.ru.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-193-201>
УДК 612.821.7:616.8-009.836]-06:616.1-02:331.433(571.1/6)

Качество сна и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в условиях вахты на Крайнем Севере

Н.П. Шуркевич¹, А.С. Ветошкин^{1, 2}, А.А. Симонян¹, Л.И. Гапон¹, М.А. Карева¹

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

² Медико-санитарная часть ООО «Газпром добыча Ямбург»,
629305, Российская Федерация, Ямало-Ненецкий автономный округ, Новый Уренгой, ул. Таёжная, 32А

Аннотация

Актуальность. Исследования показывают межполовые различия в качестве сна, а также связь нарушений сна (НС) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Вахтовый метод работы способствует нарушению биоритмов организма, в том числе НС. Ключевым регулятором циркадных ритмов является вегетативная нервная система (ВНС).

Цель: изучить в гендерном аспекте качество сна во взаимосвязи с основными показателями структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и метаболическими факторами риска у лиц в условиях заполярной вахты.

Материал и методы. В заполярном п. Ямбург (68° 21'4" северной широты) во время экспедиционного выезда одновременно обследованы 99 мужчин (М) и 81 женщина (Ж), сопоставимых по возрасту, северному стажу, уровню офисного артериального давления (АД). Проведен анализ качества сна по опроснику (Pittsburg Sleep Quality Index – PSQI), выполнено суточное мониторирование АД (СМАД), биохимическое исследование крови, ультразвуковое исследование сонных артерий (СА), эхокардиография (ЭхоКГ), проведена оценка вегетативных изменений.

Результаты. М значимо чаще, чем Ж субъективно лучше оценивали свой сон ($p = 0,046$); у М и Ж с НС определялась повышенная вариабельность систолического АД (САД) в ночное время ($p = 0,036$; $p = 0,039$) и признаки вегетативной дисфункции; нарушение суточного профиля АД (СПАД) по типу «non dipper» не зависело от качества сна ($p = 0,2607$); НС у обоих полов сопровождалось увеличением объемов и индексов левого предсердия (ЛП) ($p = 0,0285$; $p = 0,0445$), повышением шанса выявления диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) в 1,9 раза по сравнению с М и Ж с нормальным сном. По данным логистической регрессии, наличие дисфункции ВНС увеличивало вероятность НС в 2,06 раза, что коррелировало со структурно-функциональными изменениями ЛЖ. У Ж с НС в сравнении с М были значимо выше уровни инсулина ($p = 0,0267$), С-пептида ($p = 0,0424$), предшественника мозгового натрийуретического пептида ($p = 0,042$), чаще выявлялись атеросклеротические бляшки (АСБ) в СА.

Заключение. В условиях заполярной вахты НС чаще выявляется у Ж, сопровождается повышением вариабельности САД в ночное время, более выраженными, чем у М признаками вегетативной дисфункции, увеличением частоты атеросклеротического поражения СА, повышением факторов сосудистого воспаления, метаболическими нарушениями и нейрогуморальной активацией, что может определять повышенный риск ССЗ у Ж с НС в условиях вахты в Арктическом регионе. У М нарушения качества сна чаще ассоциировались с патологическим СПАД «non dipper». Независимо от половой принадлежности, выявление дисфункции ВНС увеличивало вероятность НС в 2,06 раза, что коррелировало со структурно-функциональными изменениями ЛЖ.

Ключевые слова:	качество сна, гендерный фактор, арктическая вахта.
Конфликт интересов:	конфликт интересов не заявляется.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра № 149 от 03.06.2019 г.
Для цитирования:	Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Симонян А.А., Гапон Л.И., Карева М.А. Качество сна и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в условиях вахты на Крайнем Севере. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):193–201. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-193-201 .

✉ Шуркевич Нина Петровна, e-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Sleep quality and cardiovascular risk in the watch setting in the Far North

Nina P. Shurkevich¹, Alexander S. Vetoshkin^{1, 2}, Ani A. Simonyan¹,
Lyudmila I. Gapon¹, Maria A. Kareva¹

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

² Department of the branch "Health Service" LLC "Gazprom dobycha Yamburg", 32A, Tayozhnaya str., Yamal-Nenets Autonomous District, Noviy Urengoy, 629305, Russian Federation

Abstract

Background. The study shows gender differences in sleep quality and also association of sleep disturbances (SD) with cardiovascular diseases (CVD). The watch work contributes to the biorhythms of the body disorders, including SD. Autonomous nervous system is the key regulator of circadian rhythms.

Aim: To study sleep quality (SQ) in the gender aspect and cardiovascular risk in the workers of the Far North watch.

Material and methods. In Yamburg, the settlement in the Far North (68° 21' 40" north latitude), 99 males (M) and 81 females (F) with SD and normal sleep, comparable in age, northern experience, level of office blood pressure (BP) were examined. SQ analysis was conducted according to the questionnaire (Pittsburg Sleep Quality Index – PSQI). 24-hour BP monitoring, biochemical blood analysis, ultrasound examination of the carotid arteries, echocardiography, and assessment of autonomic changes was performed.

Results. M significantly more often than F assessed their sleep subjectively better ($p = 0.046$); M and F with SD had elevated variability of systolic BP at night ($p = 0.036$; $p = 0.039$), BP 24-hour profile disorder did not depend on SQ ($p = 0.2607$), SD in both genders was accompanied by the increase of volumes and indices of left atrium ($p = 0.0285$; $p = 0.0445$), enhanced probability of left ventricle diastolic dysfunction for 1.9 times. SD in F enhanced the level of insulin ($p = 0.0267$), C-peptide ($p = 0.0424$), NTpro-BNP ($p = 0.042$) and was accompanied by autonomic dysfunction.

Conclusion. In the conditions of the Arctic watch, SD is often revealed in F, is accompanied by the signs of autonomic dysfunction, more evident in F. 24-hour BP profile disorder typical for the watch work is not connected with SQ and more evident in M. SD in both genders is associated with atrial remodeling, the formation of diastolic dysfunction, but an increase in the frequency of atherosclerotic lesions of the carotid arteries, an increase in vascular inflammation factors, metabolic disorders, and neurohumoral activation, more pronounced in F, which may determine an increased risk of CVD in F in Arctic watch work conditions.

Keywords:	sleep quality, gender, arctic watch.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no authors has a financial or property interest in any material or methods mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The protocol of the study was approved by the Ethics Committee of the Tyumen Cardiology Research Center (No. 149 dated 03.06.2019).
For citation:	Shurkevich N.P., Vetoshkin A.S., Simonyan A.A., Gapon L.I., Kareva M.A. Sleep quality and cardiovascular risk in the watch setting in the Far North. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):193–201. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-193-201 .

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных проблем в условиях Крайнего Севера [1]. Известно, что циркадная система является важным механизмом, который координирует ритмические процессы сердечно-сосудистой системы (ССС): артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений. Нарушение циркадных ритмов сна может также влиять на патофизиологию ССС и быть фактором риска неблагоприятных исходов [2]. Вместе с тем ключевым регулятором суточных ритмов ССС является вегетативная нервная система (ВНС) [3]. Исследования показывают связь нарушений

сна (НС) с ССЗ, в частности через воспаление к атеросклерозу, формированию ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии (АГ) и нарушению ритма [4]. По мнению некоторых исследователей, женщины (Ж) чаще страдают НС [5], с другой стороны, по данным наших предыдущих исследований, у Ж в меньшей степени по сравнению с мужчинами (М) выявляются атеросклеротические изменения в сосудах [6], также Ж до определенного возраста менее подвержены развитию ССЗ.

Цель исследования: изучить в гендерном аспекте качество сна во взаимосвязи с основными показателями структурно-функционального состояния ССС и метаболическими факторами риска у лиц в условиях заполярной вахты.

Материал и методы

В заполярном поселке Ямбург (68° 21' 40» северной широты) на базе Медико-санитарной части ООО «Газпром добыча Ямбург» во время экспедиционного выезда одномоментно обследованы 99 М и 81 Ж с АГ 1, 2-й степени и нормотензивные лица. Они были сопоставимы по возрасту ($p = 0,450$), северному стажу ($p = 0,956$), числу лет работы вахтой ($p = 0,824$), уровню офисного систолического (САД) ($p = 0,251$) и диастолического (ДАД) ($p = 0,579$) АД.

Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и правилами клинической практики в РФ (2005). Протокол исследования одобрен этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра № 149 от 03.06.2019 г. У всех обследованных лиц взято информированное согласие на участие в исследовании.

Условия включения в исследование: возраст 30–59 лет, режим вахты 1 : 1 (1 мес. работы – 1 мес. отдыха), вахтовые перемещения в пределах одного часового пояса (города Тюмень или Уфа).

Факторы не включения: ожирение более I степени; ишемическая болезнь сердца, клапанная болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сахарный диабет всех типов.

Проведен анализ качества сна по данным Питтсбургского опросника (Pittsburg Sleep Quality Index - PSQI) [7]. Оценены 6 компонентов: 1 компонент субъективная оценка сна; 2 оценка длительности засыпания; 3 оценка длительности сна; 4 привычная эффективность сна; 5 – ступенчатые возмущения сна; 6 использование снотворных средств; 7 – дневная дисфункция, с выделением глобального индекса (Global PSQI score). Максимальное количество баллов указывало на более низкое субъективное качество сна (глобальный балл PSQI > 5 указывает на НС). Проведено суточное мониторирование АД (СМАД) по стандартной методике, ультразвуковое исследование сонных артерий (СА) с определением наличия (отсутствия) атеросклеротической бляшки (АСБ) (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) [8], эхокардиография (ЭхоКГ) с использованием общепринятых методик согласно рекомендациям Европейского общества ЭхоКГ [9].

Оценка вегетативных изменений проводилась по критериям А.М. Вейна: сумма баллов, полученная при тестировании, не превышающая 15, оценивалась как нормальная функция ВНС, в случае превышения предполагалось

наличие нарушения [10]. Проведено биохимическое исследование крови с определением липидного спектра, глюкозы, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), гомоцистеина, С-пептида, инсулина, предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTpro-BNP), интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли (ФНО- α).

Статистический анализ

Данные проанализированы в программах STATISTICA 8,0 (Stat Soft, USA) и IBM SPSS STATISTICS 23. (IBM, USA). Для оценки количественных переменных использованы методы параметрического и непараметрического анализа в зависимости от типа распределения данных. При нормальном распределении применялся t -критерий Стьюдента для оценки 2 независимых групп, при отсутствии нормальности распределения – непараметрический Mann-Whitney U -тест. Для анализа категориальных и относительных переменных использовались непараметрический критерий χ^2 (таблица «2 × 2»). Корреляционный анализ проведен с помощью непараметрического метода Spearman Rank Order Correlations. Для анализа взаимосвязи признаков и построения моделей использована логистическая регрессия с пошаговым исключением факторов и расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки качества модели, определения ее чувствительности и специфичности применен ROC-анализ. Различия групп считались значимыми при двухстороннем уровне $p < 0,05$.

Результаты

Согласно данным опросника глобальной оценки сна, НС было выявлено у 22 М и 25 Ж ($p = 0,5508$). Анализ качества сна показал, что М значимо чаще, чем Ж субъективно лучше оценивали свой сон ($p = 0,046$); Ж чаще принимали медикаментозные средства с целью нормализации сна ($p = 0,0291$), значимо дольше засыпали ($p = 0,051$). У Ж, по данным опроса, чаще выявлялись тяжелые НС (10 и более баллов определялись у 5 Ж) ($p = 0,0291$), Ж чаще отмечали дневную сонливость ($p = 0,0001$), таблица 1.

С целью сравнения качества сна с функциональным состоянием ССС, в том числе в гендерном аспекте, обследованные М и Ж были разделены на подгруппы М и Ж с НС и нормальным сном, которые не различались по возрасту, офисным САД и ДАД (табл. 2).

Таблица 1. Анализ качества сна по данным Питтсбургского опросника (Pittsburg Sleep Quality Index – PSQI)

Table 1. Analysis of sleep quality according to the Pittsburgh Questionnaire (Pittsburg Sleep Quality Index – PSQI)

Компонент Component	Баллы Scores	М (n = 99)	Ж (n = 81)	p_2
		М (n = 99)	W (n = 81)	
Субъективная оценка сна Subjective sleep quality	0	23	8	0,0457
	1	59	57	0,4860
	2	17	16	0,7117
Оценка длительности засыпания Sleep latency	0	45	28	0,3336
	1	43	33	0,8164
	2	11	19	0,0512
	3	0	1	0,2705
Оценка длительности сна Sleep duration	0	50	37	0,7031
	1	47	41	0,8060
	2	2	2	0,8424
	3	0	1	0,2705

Окончание табл. 1
 End of table 1

Компонент Component	Баллы Scores	М (n = 99) M (n = 99)	Ж (n = 81) W (n = 81)	p_2
Привычная эффективность сна Habitual sleep efficiency	0	90	77	0,8360
	1	7	3	0,3226
	2	1	0	0,3668
	3	1	1	0,8876
Ступенчатые возмущения сна Step disturbances	0	9	2	0,0815
	1	75	68	0,6476
	2	14	11	0,9250
Использование снотворных средств Use of sleeping medication	3	1	0	0,3668
	0	87	67	0,7842
	1	7	7	0,7174
Дневная дисфункция Daytime dysfunction	2	5	3	0,6763
	3	0	4	0,0291
	0	44	32	0,6700
Глобальный балл оценки качества сна Global PSQI score	1	48	42	0,7955
	2	6	27	0,0001
	3	1	0	0,3668
	0	1	0	0,3668
	1	6	4	0,7569
	2	17	8	0,0219
	3	17	15	0,8443
	4	24	12	0,0196
	5	12	17	0,1726
	6	8	11	0,2836
7	6	4	0,7569	
8	2	2	0,8424	
9	6	3	0,4918	
10	0	4	0,0291	
13	0	1	0,2705	

Примечание: здесь и далее: Ж – группа «женщины», М – группа «мужчины», p_2 – уровень значимости различий между группами М и Ж. Частоты приведены в виде абсолютных значений. Для сравнения групп использован непараметрический критерий χ^2 .

Note: hereafter: W – group «women», M – group «men», p_2 – significance level of differences. The frequencies are given as absolute values. The nonparametric criterion χ^2 was used to compare the groups.

Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных мужчин и женщин в зависимости от качества сна

Table 2. Clinical characteristics of the examined men and women depending on the quality of sleep

Пол	Показатель Indicator	Нормальный сон (n = 77) Normal sleep (n = 77)	Нарушение сна (n = 22) Sleep disturbance (n = 22)	p
Мужчины Men (n = 77/22)*	Возраст, лет Age, years	48,8 ± 8,4	48,9 ± 8,6	0,9822
	Стаж вахты, лет Watch experience, years	16,7 ± 8,6	16,2 ± 8,5	0,8289
	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	131,9 ± 14,2	131,7 ± 13,8	0,9577
	ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	86,8 ± 9,3	84,4 ± 6,6	0,2552
Женщины Women (n = 56/25)*	Возраст, лет Age, years	49,9 ± 7,0	49,2 ± 7,5	0,6902
	Стаж вахты, лет Watch experience, years	16,9 ± 9,0	15,0 ± 9,0	0,3782
	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	129,7 ± 17,6	127,6 ± 17,3	0,6295
	ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	84,4 ± 11,0	83,6 ± 10,5	0,7791

Примечание: * – распределение переменных нормальное. Данные представлены в виде $M \pm SD$; p – уровень различий между группами с нормальным и с нарушенным сном. Использован параметрический критерий t -Стьюдента. Сокращения: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Note: * – the distribution of variables is normal. The data is presented in the form of $M \pm SD$. p – the level of differences between groups with normal and disturbed sleep. The parametric t -Student criterion is used.

Abbreviations: SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure.

По данным СМАД, у М и Ж с НС в сравнении с группами с нормальным сном определялась значимо повышенная вариабельность САД в ночное время у М: ($12,2 \pm 3,4$ vs $10,7 \pm 2,8$) мм рт. ст. ($p = 0,036$); Ж: ($11,4 \pm 3,9$ vs $9,6 \pm 2,9$) мм рт. ст. ($p = 0,039$), а также у М с НС был значимо ниже суточный индекс (СИ) АД: СИСАД ($7,1 \pm 6,1$ vs $10,3 \pm 6,3$) ($p = 0,038$).

Наши предыдущие исследования показали, что у пациентов с АГ в условиях арктической вахты наблюдается плоский тип кривой суточного ритма АД с недостаточным снижением в ночное время [11], причины которого недостаточно изучены, поэтому проведен сравнительный анализ данных суточного профиля АД (СПАД) с качеством сна.

Нарушение СПАД по типу «non dipper» и «night peaker» определялось достаточно часто у всех обследованных независимо от качества сна: М – у 49 из 99 чел. (49%), Ж – у 53 из 81 чел. (65%) ($p = 0,2607$). В то же время у М

с нормальным сном нарушение СПАД было определено у 32 чел. из 77 (42%), а у женщин – у 40 из 56 чел. (71%) ($p = 0,0654$). Результаты показывают, что у Ж определялись нарушения СПАД с тенденцией к увеличению у лиц с неизменным сном. Зависимость нарушений СПАД от качества сна в большей степени прослеживалась у М.

Анализ глобальной оценки сна с данными ЭхоКГ у М и Ж с НС выявил признаки ремоделирования левых отделов сердца, что значимо отражалось на увеличении объема и индекса левого предсердия (ЛП) ($p = 0,0285$; $p = 0,0445$), увеличении объема правого предсердия (ПП) ($p = 0,0499$), снижении фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) ($p = 0,0289$) в группе М, увеличении индекса ЛП и объема ПП ($p = 0,0495$; $p = 0,0504$) у Ж (табл. 3).

У пациентов с НС независимо от пола чаще выявлялась диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) ($p < 0,0001$; $p = 0,0124$), что подтвердилось данными логистической регрессии (табл. 4).

Таблица 3. Данные эхокардиографии и глобальная оценка сна у мужчин и женщин с нормальным и нарушенным состоянием сна
Table 3. EchoCG data and global sleep assessment in men and women with normal and disturbed sleep conditions

Пол Gender	Показатель Indicator	Нормальный сон Norm	Нарушение сна Sleep disturbance	p/p_2
Мужчины Men (n = 77/22)*	ММЛЖ, г LVMM, g	137,3 ± 25,2	143,8 ± 31,7	0,3164
	ИММЖ, г/м ² LVMMI, g/m ²	94,1 ± 32,2	87,2 ± 16,7	0,3383
	ФВЛЖ, % LVIF, %	69,1 ± 7,6	62,3 ± 4,9	0,0289
	Объем ЛП, мл Left atrium volume, ml	43,2 ± 13,0	50,5 ± 15,8	0,0285
	ЛП индекс, мл/м ² Left atrium index, ml/m ²	20,5 ± 6,3	31,3 ± 6,8	0,0445
	Объем ПП, мл Right atrium volume, ml	33,5 ± 9,5	39,3 ± 15,4	0,0499
	Средний градиент давления в легочной артерии, мм рт. ст. Average pressure gradient in the pulmonary artery, mmHg	1,96 ± 0,71	2,24 ± 0,71	0,1061
	Время изоволюмического расслабления, мс Isovolum relaxation time (IVRT), ms	105,4 ± 21,2	104,4 ± 11,3	0,8286
ДДЛЖ (человек) / LVDD (people)		1	9	<0,0001*
Женщины Women (n = 56/25)*	ММЛЖ, г LVMM, g	108,5 ± 22,9	110,9 ± 31,0	0,7078
	ИММЖ, г/м ² LVMMI, g/m ²	81,4 ± 17,2	79,0 ± 14,1	0,5422
	ФВЛЖ, % Left ventricular ejection fraction	67,4 ± 6,9	60,3 ± 6,6	0,4474
	Объем ЛП, мл Left atrium volume, ml	40,8 ± 12,4	44,7 ± 14,3	0,2106
	ЛП индекс, мл/м ² Left atrium index, ml/m ²	20,0 ± 5,8	28,1 ± 6,9	0,0495
	Объем ПП, мл Right atrium volume, ml	22,5 ± 9,2	30,6 ± 9,3	0,0504
	Средний градиент давления в ЛА, мм рт. ст. Average pressure gradient in the pulmonary artery, mmHg	1,59 ± 0,55	1,72 ± 0,62	0,3437
	Время изоволюмического расслабления, мс Isovolum relaxation time (IVRT), ms	106,5 ± 22,9	117,7 ± 19,8	0,4236
ДДЛЖ (человек) / LVDD (people)		2	6	0,0124*

Примечание: * – p_2 значимость различий относительных величин между группами с нормальным сном и с нарушением сна (использован критерий χ^2), p – уровень значимости между группами с нормальным сном и с нарушением сна (использован t -критерий Стьюдента), ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛА – легочная артерия, ЛП – левое предсердие, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ПП – правое предсердие, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Note: * – significance of relative values between groups with normal sleep and with sleep disorders; IVRT – Isovolum relaxation time, VMMI – left ventricular myocardial mass index, left atrium – LA, LVMM – left ventricular myocardial mass, LVDD – left ventricular diastolic dysfunction, LVIF – left ventricular ejection fraction, RA – right atrium.

Таблица 4. Результаты построения модели логистической регрессии наличия диастолической дисфункции левого желудочка

Table 4. Logistic regression model of having left ventricular diastolic dysfunction

Показатель Indicator	B	p	ОШ; 95% ДИ ОШ OR; 95% CI OR	AUC; 95% CI AUC	p*
Нарушение сна Sleep disturbance	0,318	0,048	1,875; (1,574; 3,291)	0,673; (0,372; 0,773)	0,0399
Продолжительность систолы ЛП Duration of LP systole	0,226	0,061	1,027; (0,999; 1,056)	0,561; (0,446; 0,676)	0,3000
ЛП индекс LP index	0,109	0,054	1,115; (0,998; 1,247)	0,584; (0,473; 0,694)	0,1540
Константа Constant	-1,355	0,001	–	–	–

Примечание: В – коэффициент ковариата в уравнении модели, p – уровень значимости ковариата, ОШ – отношение шансов (или expB), AUC – area under curve (площадь под кривой ROC), p* – уровень значимости AUC, ДИ – 95% доверительный интервал. Использована логистическая регрессия с пошаговым исключением ковариат.

Note: B – the covariate coefficient in the model equation; p is the significance level of the covariate, OR – is the odds ratio (or expB); AUC – is the area under curve, p* – is the significance level of AUC, CI – is the 95% confidence interval. Logistic regression with step-by-step elimination of covariates is used.

Из данных таблицы 4 следует, что НС увеличивает шанс обнаружения ДДЛЖ примерно в 1,9 раза.

Ультразвуковое сканирование СА показало, что у М с АСБ значимо чаще определялся нормальный сон (77 против 23%, $p = 0,0007$), у Ж данные различия были не значимы (62 против 42%). При этом частота выявления АСБ у Ж с НС была значимо выше (23 против 42%, $p = 0,0393$), чем у М. Анализ взаимосвязей НС с биохимическими параметрами показал, что у Ж с НС в отличие от М с НС были значимо выше уровни общего холестерина ($p = 0,0120$), аполипопротеина В (АпоВ), входящего в состав холестерина липопротеинов низкой плотности, ($p = 0,0321$), выше уровень NTpro-BNP ($p = 0,0452$), но ниже уровень гомоцистеина ($p = 0,0372$).

Нарушение качества сна у Ж в отличие от М сопровождалось значимым повышением инсулина ($p = 0,0267$), С-пептида ($p = 0,0424$) и NTpro-BNP ($p = 0,0416$). Значимых гендерных различий и динамики показателей маркеров системного воспаления и уровней цитокинов в зависимости от качества сна не получено.

Средняя сумма баллов субъективной оценки функции ВНС составила у Ж 19, у М – 11 баллов, что было выше нормальных значений у Ж и значимо выше, чем у М ($p = 0,004$). Независимо от половой принадлежности НС значимо ассоциировалось с увеличением суммы баллов субъективной оценки ВНС ($p = 0,0029$; $p = 0,049$), что косвенно указывает на признаки вегетативной дисфункции (табл. 5).

Таблица 5. Субъективная оценка функции вегетативной нервной системы в зависимости от качества сна

Table 5. Subjective assessment of the function of the autonomic nervous system depending on the quality of sleep

Показатель Indicator	Пол Gender	Глобальная оценка (Global PSQI score) Global assessment		p
		Нормальный сон Normal sleep (n = 77/56)	Нарушение сна Sleep disturbance (n = 22/25)	
Субъективная оценка, баллы Subjective assessment, points	М/М	3 (5; 17)	15 (10; 31)	0,0029
	Ж/Ж	7 (9; 23,5)	19 (12; 33)	0,0490
	p'	0,0012	0,4276	–

Примечание: М – группа «мужчины», Ж – группа «женщины», данные представлены в виде $Me (Q_1; Q_3)$, p – уровень значимости между группами с нормальным и нарушенным сном; и p' – уровень значимости между М и Ж. Использован непараметрический критерий U Mann – Whitney Test.

Note: M – is the “men” group, W – is the “women” group; the data are presented in the form of $Me (Q_1; Q_3)$, p – is the significance level between the groups with normal and disturbed sleep; and p' – is the significance level between M and W. The nonparametric criterion U Mann – Whitney Test is used.

По данным логистической регрессии, выявление нарушения функции ВНС увеличивало вероятность НС в 2,061 раза ($p = 0,023$; ДИ = 1,054–3,611; AUC = 0,69) при незначимом влиянии половой принадлежности, возраста и вахтового стажа. В свою очередь, по данным непараметрического ранкового корреляционного анализа Спирмена, состоянии вегетативной регуляции (количество баллов по данным опросника) как у М, так и у Ж прямо коррелировало со структурными изменениями ЛЖ: ММЛЖ ($r = 0,299$, здесь и далее при $p < 0,05$), показателями состояния диастолической функции ЛЖ: объемом ЛП ($r = 0,201$) и индексом ЛП ($r = 0,171$), систолическим

давлением в легочной артерии ($r = 0,221$). Слабая корреляционная связь определялась также с СПАД «non dipper» ($r = 0,198$ у М и $r = 0,206$ у Ж), СИСАД ($r = -0,208$), СИДАД ($r = -0,205$). Из биохимических индикаторов воспаления слабая корреляция определялась только с IL-10 ($r = -0,183$).

Обсуждение

В настоящее время большое внимание уделяется поведенческим и психосоциальным факторам, связанным с развитием ССЗ. Сон считается одним из наиболее важных поведенческих факторов, участвующих в прогресси-

ровании атеросклероза и сердечно-сосудистых событий, а ВНС – его потенциальным механизмом [12].

Анализ данных опросника глобальной оценки сна показал, что в условиях заполярной вахты Ж в сравнении с М субъективно хуже оценивают свой сон: чаще принимают медикаментозные средства с целью нормализации сна, отличаются более длительным периодом засыпания, у Ж чаще выявлялись тяжелые НС, что совпадает с данными [13], которые показали более длительную латентность сна (количество минут, необходимых для засыпания), большую дневную сонливость и повышенный риск развития бессонницы у Ж.

Исследования акцентируют важность эффективности сна как фактора поддержания циркадного ритма АД [14]. Известно также, что нарушение циркадных ритмов сна может влиять на патофизиологию ССС, способствуя нарушению профиля ночного АД [15].

По данным нашего исследования, нарушение СПАД по типу «non dipper» и «night reaker» определялось достаточно часто у всех обследованных независимо от качества сна. Следует отметить, что у Ж с нормальным сном незначимо чаще определялись нарушения СПАД. Зависимость нарушений СПАД от качества сна в большей степени прослеживалась у М. Известно, что вахтовый труд характеризуется регулярными транскрипционными перемещениями, что помимо качества сна может способствовать нарушению циркадных биоритмов, в том числе СПАД.

Исследования показывают, что «non dippers» демонстрируют повышенную активность симпатической нервной системы во время сна и имеют повышенный риск смертности от ССЗ [16]. В работе E. Gérard и соавт. (2006) показано, что чем меньше СИ АД, тем выше показатели симпатической активности, и эта связь была обнаружена как у М, так и у Ж [17].

По данным СМАД, у М и Ж в условиях арктической вахты НС сопровождалось значимым повышением вариабельности САД в ночное время и снижением СИ АД, что может указывать на повышение симпатической активности.

Известно, что ВНС является ключевым регулятором ССС. За последнее десятилетие появляется все больше данных, свидетельствующих о гендерных различиях в деятельности ВНС [12]. Нарушение качества сна, по данным нашего исследования, независимо от пола сопровождалось значимым увеличением баллов субъективной оценки ВНС, более выраженным у Ж. По данным логистической регрессии, выявление дисфункции ВНС увеличивало вероятность НС в 2,06 раза, что коррелировало со структурно-функциональными изменениями ЛЖ.

Исследования показывают, что недостаточный или НС увеличивает риск развития ССЗ. В качестве возможной связи было предложено несколько механизмов, помимо вовлечения ВНС, в эндотелиальную функцию, нарушение метаболической регуляции, воспаление [18].

Анализ взаимосвязей НС с биохимическими параметрами показал, что у Ж с НС в сравнении с М с были значимо выше уровни холестерина, АроВ, выше уровень NTpro-BNP. Нарушение качества сна в группе Ж сопровождалось значимым увеличением инсулина, С-пептида, NTpro-BNP, характеризующих метаболические нарушения, сосудистое воспаление и нейрогуморальную активацию. Эти результаты подчеркивают важность здорового сна для профилактики ССЗ, особенно у Ж.

Наши исследования совпадают с данными M.R. Dolsen и соавт. (2019), которые продемонстрировали, что недостаточный сон, особенно НС, связан с более высоким уровнем воспалительной активности, и что эти ассоциации сильнее у Ж [19].

Сравнительный анализ глобальной оценки сна с данными ЭхоКГ в группах с НС независимо от пола выявил признаки ремоделирования левых отделов сердца, что значимо отражалось на увеличении объема и индекса ЛП, увеличении объема ПП. Данные логистической регрессии подтверждают, что НС увеличивает вероятность обнаружения ДДЛЖ в 1,9 раза независимо от половой принадлежности обследованных.

Ультразвуковое сканирование СА показало, что у М наличие АСБ не было связано с качеством сна, значимо чаще АСБ определялась у М с нормальным сном в отличие от Ж, у которых АСБ в СА выявлялись чаще у лиц с НС. Полученные данные совпадают с результатами других авторов [20], которые показали, что НС способны индуцировать повышенный окислительный стресс, коагуляционные реакции и ускоренный атеросклероз.

Заключение

В условиях заполярной вахты НС чаще выявляется у Ж и сопровождается повышением вариабельности САД в ночное время, более выраженными, чем у М, признаками вегетативной дисфункции, увеличением частоты атеросклеротического поражения СА, повышением факторов сосудистого воспаления, метаболическими нарушениями и нейрогуморальной активацией, что может определять повышенный риск ССЗ у Ж с НС в условиях вахты в Арктическом регионе. У М нарушения качества сна чаще ассоциировались с патологическим СПАД «non dipper». Независимо от половой принадлежности выявление дисфункции ВНС увеличивало вероятность НС в 2,06 раза, что коррелировало со структурно-функциональными изменениями ЛЖ.

Литература / References

1. Тихонов Д.Г., Николаев В.П., Седалищев В.И. Некоторые проблемы патогенеза и клинических проявлений атеросклероза (ишемической болезни сердца, гипертонической болезни) на Крайнем Севере. *Тер. архив.* 2011;1:63–69.
2. Tihonov D.G., Nikolaev V.P., Sedalishchev V.I. Some problems of pathogenesis and clinical manifestations of atherosclerosis (coronary heart disease, hypertension) in the Far North. *Ter. archive.* 2011;1:63–69. (In Russ.).
3. Reitz C.J., Martino T.A. disruption of circadian rhythms and sleep on critical illness and the impact on cardiovascular events. *Curr. Pharm. Des.* 2015;21(24):3505–3511. DOI: 10.2174/1381612821666150706105926.
4. Pothineni N.V., Shirazi L.F., Mehta J.L. Gender differences in autonomic control of the cardiovascular system. *Curr. Pharm. Des.* 2016;22(25):3829–3834. DOI: 10.2174/1381612822666160518125810.
5. Tobaldini E., Fiorelli E.M., Solbiati M., Costantino G., Nobili L., Montano N. Short sleep duration and cardiometabolic risk: from pathophysiology to clinical evidence. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019;16(4):213–224. DOI: 10.1038/s41569-018-0109-6.
6. Suh S., Cho N., Zhang J. Sex differences in insomnia: from epidemiology and etiology to intervention. *Curr. Psychiatry Rep.* 2018;20(9):69. DOI: 10.1007/s11920-018-0940-9.

6. Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Гапон Л.И., Симонян А.А. Анализ пятилетней динамики ремоделирования сонных артерий у больных артериальной гипертензией в условиях арктической вахты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2428. Shurkevich N.P., Vetoshkin A.S., Gapon L.I., Simonyan A.A. Analysis of five-year dynamics of carotid artery remodeling in patients with arterial hypertension in Arctic watch conditions. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020;19(5):2428. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2428.
7. Grandner M.A., Kripke D.F., Yoon I.Y., Youngstedt S.D. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index: Investigation in a non-clinical sample. *Sleep and Biological Rhythms*. 2006;4(2):129–139. DOI: 10.1111/j.1479-8425.2006.00207.
8. Barnett H.J., Meldrum H.E., Eliasziw M. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) collaborators. The appropriate use of carotid endarterectomy. *CMAJ*. 2002;166(9):1169–1179.
9. Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T., Cardim N., Delgado V., Di Salvo G. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2017;18(12):1301–1310. DOI: 10.1093/ehjci/jex244.
10. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. М.: Медицинское информационное агентство; 2003:749. Vejn A.M. Vegetative disorders. Clinic. Diagnostics. Treatment. M.: Medical Information Agency; 2003:749. (In Russ.).
11. Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Гапон Л.И., Губин Д.Г., Пошинов Ф.А., Велижанин С.Н. Повышенное артериальное давление и атеросклероз в условиях северной вахты. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(5):548–555. Vetoshkin A.S., Shurkevich N.P., Gapon L.I., Gubin D.G., Poshinov F.A., Velizhanin S.N. High blood pressure and atherosclerosis in the conditions of the northern watch. *Arterial hypertension*. 2018;24(5):548–555. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X20.
12. Kadoya M., Koyama H. Sleep, autonomic nervous function and atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(4):794. DOI: 10.3390/ijms20040794.
13. Guidozzi F. Gender differences in sleep in older men and women. *Climacteric*. 2015;8(5):715–721. DOI: 10.3109/13697137.2015.1042451.
14. Matsumoto T., Tabara Y., Murase K., Setoh K., Kawaguchi T., Nagashima S. Association between sleep disturbance and nocturnal blood pressure profiles by a linear mixed model analysis: the Nagahama study. *Sleep Med*. 2019;61:104–109. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.01.049.
15. McAlpine C.S., Máté G., Kiss M.G., Rattik S., He S., Vassalli A. et al. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis. *Nature*. 2019;566(7744):383–387. DOI: 10.1038/s41586-019-0948-2.
16. Ragot S., Herpin D., Siché J.P., Poncelet P., Mallion J.M. Evaluation of the activity of the autonomic nervous system in "dipper" and "non dipper" essential hypertensives. Gender differences. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss*. 1999;92(8):1115–1119.
17. Pothineni N.V., Shirazi L.F., Mehta J.L. Gender differences in autonomic control of the cardiovascular system. *Curr. Pharm. Des.* 2016;22(25):3829–3834. DOI: 10.2174/1381612822666160518125810.
18. Dominguez F., Valentin F.V., Fernández-Alvira J.M., Fernández-Friera L., López-Melgar B., Blanco-Rojo R. et al. Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis. *Coll. Cardiol*. 2019;73(2):134–144. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.060.
19. Dolsen M.R., Crosswell A.D., Prather A.A. Links between stress, sleep, and inflammation: Are there sex differences? *Curr. Psychiatry Rep.* 2019;21(2):8. DOI: 10.1007/s11920-019-0993-4.
20. Cherubini J.M., Cheng J.L., Williams J.S., MacDonald M.J. Sleep deprivation and endothelial function: reconciling seminal evidence with recent perspectives. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2021;320(1):H29–H35. DOI: 10.1152/ajpheart.00607.2020.

Информация о вкладе авторов

Шуркевич Н.П. – разработка концепции, дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, составление проекта и первичного варианта рукописи, доработка исходного материала рукописи, проверка интеллектуального содержания, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Ветошкин А.С. – разработка концепции и дизайна исследования, набор материала, анализ и интерпретация данных, составление проекта и первичного варианта рукописи, проверка интеллектуального содержания, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Симонян А.А. – набор материала, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, составление проекта и первичного варианта рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Гапон Л.И. – анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Карева М.А. – набор материала, внесение результатов обследования в базу данных, анализ и интерпретация данных, составление проекта и первичного варианта рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Сведения об авторах

Шуркевич Нина Петровна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3038-6445. E-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Ветошкин Александр Семенович, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; врач функциональной и ультразвуковой диагностики, филиал «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург». ORCID 0000-0002-9802-2632.

E-mail: Vetalex@mail.ru.

Information on author contributions

Shurkevich N.P. – concept formation, study design, data analysis and interpretation, project and primary manuscript version analysis, revision of the source material of the manuscript, checking the intellectual content, agreement to be responsible for all aspects of the work.

Vetoshkin A.S. – concept formation, study design, material collection, data analysis and interpretation, project and primary manuscript version drafting, checking the intellectual content, agreement to be responsible for all aspects of the work.

Simonyan A.A. – material collection, statistical data processing, data analysis and interpretation, project and primary manuscript version drafting, agreement to be responsible for all aspects of the work.

Gapon L.I. – data analysis and interpretation, final approval of the manuscript publication, agreement to be responsible for all aspects of the work.

Kareva M.A. – material collection, data analysis and interpretation, project and primary manuscript version drafting, agreement to be responsible for all aspects of the work.

Information about the authors

Nina P. Shurkevich, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department of the Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science. ORCID 0000-0003-3038-6445.

E-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Alexander S. Vetoshkin, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department of the Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science; Doctor of Functional and Ultrasound Diagnostics Department of the branch "Health Service" LLC "Gazprom добыча Yamburg". ORCID 0000-0002-9802-2632.

E-mail: Vetalex@mail.ru.

Симонян Ани Арсеновна, врач-кардиолог, отделение артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4371-7522.

E-mail: Anchoi@yandex.ru.

Гапон Людмила Ивановна, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3620-0659.

E-mail: Gapon@infarkta.net.

Карева Мария Андреевна, врач-кардиолог, отделение артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7200-8111.

E-mail: KarevaMA@infarkta.net.

Ani A. Simonyan, Cardiologist, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, National Research Medical Center, Russian Academy of Science. ORCID 0000-0003-4371-7522.

E-mail: Anchoi@yandex.ru.

Lyudmila I. Gapon, Dr. Sci. (Med.), PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, National Research Medical Center, Russian Academy of Science. ORCID 0000-0002-3238-3259.

E-mail: Gapon@infarkta.net.

Maria A. Kareva, Cardiologist, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, National Research Medical Center, Russian Academy of Science. ORCID 0000-0002-7200-8111.

E-mail: KarevaMA@infarkta.net.

 **Nina P. Shurkevich**, e-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Received September 26, 2022

 **Шуркевич Нина Петровна**, e-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Поступила 26.09.2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-202-212>
УДК 616.137.83-004.6-089.844-06-005.7

Периферическая эмболия и микроциркуляция при реваскуляризации поверхностной бедренной артерии нативными баллонами и баллонами с лекарственным покрытием на периоде наблюдения один год

А.А. Гостев, О.С. Осипова, А.С. Клинова, О.В. Каменская, А.А. Карпенко

Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации,
630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Аннотация

Обоснование. Эмболический эффект лекарственного покрытия баллонов был продемонстрирован только в доклинических исследованиях.

Цель: выявить интраоперационную дистальную эмболию при использовании лекарственных баллонов при реваскуляризации поверхностной бедренной артерии; оценить влияние лекарственной эмболии на микроциркуляцию нижних конечностей в течение 12 мес. после лечения.

Материал и методы. Проспективное рандомизированное пилотное одноцентровое исследование. Были включены 20 пациентов с атеросклеротическим поражением поверхностной бедренной артерии выше щели коленного сустава с хронической ишемией нижних конечностей категории 3–6 по Rutherford. 1-й группе пациентов выполнялась чрескожная транслюминальная ангиопластика с использованием баллона с лекарственным покрытием (БСЛП), 2-й группе – с использованием баллона без лекарственного покрытия (ББЛП).

Результаты. При интраоперационной детекции эмболов дистальная микроэмболия зарегистрирована у 10 пациентов (100%) в группе БСЛП (медиана количества эмболов = 200) и у 8 пациентов (80%) в группе ББЛП (медиана количества эмболов = 135), $p = 0,47$. Первичная проходимость в группе БСЛП составила 100%, в группе ББЛП 60% ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,02$). Через 12 мес. увеличение $TsrO_2$ на голени в группе БСЛП составило 12,2% ($p = 0,42$), в группе ББЛП 37,1% ($p = 0,001$). При этом по результатам $TsrO_2$ на голени в группе БСЛП отмечается сначала снижение показателей по сравнению с дооперационным уровнем на 6% ($p = 0,64$) с последующим увеличением на 12,2% через 12 мес. ($p = 0,22$). В группе БСЛП сумма баллов по опроснику SF-36 увеличилась на 22,7% ($p = 0,017$), а в группе ББЛП на 25,3% по сравнению с исходными показателями ($p = 0,04$).

Заключение. При использовании БСЛП отмечается тенденция к большей частоте интраоперационной дистальной эмболии и количеству эмболов по сравнению с ББЛП. По результатам исследования микроциркуляции можно предположить наличие дистальной эмболии лекарственным покрытием в группе БСЛП.

Ключевые слова:	атеросклероз артерий нижних конечностей, эндоваскулярное лечение, чрескожная транслюминальная ангиопластика, баллоны с лекарственным покрытием, микроэмболия, микроциркуляция.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации в рамках гранта Президента молодым кандидатам наук № МК-3982.2022.3.
Соответствие принципам этики:	исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и рекомендациями по надлежащей клинической практике, одобрено локальным этическим комитетом.

Гостев Александр Александрович, e-mail: dr.gostev@gmail.com.

Для цитирования:

Гостев А.А., Осипова О.С., Клинкова А.С., Каменская О.В., Карпенко А.А. Периферическая эмболия и микроциркуляция при реваскуляризации поверхностной бедренной артерии нативными баллонами и баллонами с лекарственным покрытием на периоде наблюдения один год. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(4):202–212. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-202-212>.

Peripheral embolism and microcirculation during revascularization of the superficial femoral artery with native and drug-coated balloons over a one-year follow-up period

Alexander A. Gostev, Olesya S. Osipova, Asya S. Klinkova,
Oksana V. Kamenskaya, Andrey A. Karpenko

E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15th, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

Abstract

Relevance. The embolic effect of drug-coated balloons has only been demonstrated in preclinical studies.

Aim: To identify intraoperative distal embolism when using drug-coated balloons during revascularization of the superficial femoral artery. To evaluate the effect of drug embolism on microcirculation of the lower extremities within 12 months after treatment.

Material and Methods. Prospective, randomized, single-center pilot study. Twenty patients with symptomatic atherosclerotic femoro-popliteal above the knee lesions were included in the study. The first group underwent percutaneous transluminal angioplasty (PTA) using a drug-coated balloon (DCB), the second group – using a non-drug-coated conventional balloon (CB).

Results. During intraoperative detection of emboli, distal microembolism was recorded in 10 patients (100%) in the DCB group (*median number of emboli* = 200) and in 8 patients (80%) in the CB group (*median number of emboli* = 135), $p = 0.47$. Primary patency in the DCB group was 100%, in the CB group 60% (p *log-rank* = 0.02). In the shin there was increase in TcPO₂ by 12.2% in the DCB group ($p = 0.42$), and by 37.1% in the CB group ($p = 0.001$). At the same time, according to the results of TcPO₂ on the shin in the DCB group, there was first a slight decrease in indicators compared to the preoperative level by 6% ($p = 0.64$), followed by an increase of 12.2% after 12 months of observation ($p = 0.22$). In the DCB group, the sum of SF-36 questionnaire points increased by 22.7% ($p = 0.017$), and by 25.3% in the CB group, compared to baseline values respectively ($p = 0.04$).

Conclusion. When using DCB, there is a tendency towards a higher incidence of intraoperative distal embolism and the number of emboli compared with CB. The results of microcirculation studies suggest the presence of distal drug-coated embolism in DCB group.

Keywords:

atherosclerosis, peripheral arteries occlusive disease, endovascular treatment, percutaneous transluminal angioplasty, drug-coated balloons, microembolism, microcirculation.

Conflict of interest:

the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure:

the reported study was funded by Grants Council of the President of the Russian Federation, project № MK-3982.2022.3.

Adherence to ethical standards:

the study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and recommendations for good clinical practice, approved by the Local Ethical Committee.

For citation:

Gostev A.A., Osipova O.S., Klinkova A.S., Kamenskaya O.V., Karpenko A.A. Peripheral embolism and microcirculation during revascularization of the superficial femoral artery with native and drug-coated balloons over a one-year follow-up period. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(4):202–212. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-202-212>.

Введение

В актуальных Российских и Европейских рекомендациях по лечению заболеваний периферических артерий в настоящее время предлагают первичную эндоваскулярную стратегию лечения для всех поражений короче 25 см [1]. Однако отдаленные результаты реваскуляризации остаются неудовлетворительными в связи с большим количеством рестенозов и реокклюзий артерий. Баллонная ангиопластика артерий баллонами с лекарственным покрытием (БСЛП) паклитакселом при коротких поражениях позволяет снизить частоту рестеноза таргетного поражения [2].

Однако проведенный метаанализ рандомизированных исследований для изучения долгосрочного риска обширной ампутации с использованием баллонов, покрытых паклитакселом, при заболевании периферических артерий (3 760 человек) показал, что существует повышенный риск обширной ампутации (HR 1,66 (95% ДИ 1,14–2,42; $p = 0,008$, одностадийная стратифицированная модель Кокса) [3]. Это может быть связано с дистальной эмболией элементами лекарственного покрытия, что приводит к ухудшению микроциркуляторного кровотока в нижней конечности. Феномен дистальной эмболизации изучен мало. Учитывая рост частоты использования этих устройств для реканализации периферических артерий нижних конечностей, необходимо проведение дополнительных рандомизированных проспективных исследований.

Цель исследования: выявить интраоперационную дистальную эмболию при использовании баллонов, покрытых цитостатиком, при реваскуляризации поверхностной бедренной артерии; оценить влияние лекарственной эмболии на микроциркуляцию нижних конечностей в течение 12 мес. после лечения.

Материал и методы

Дизайн исследования

Проспективное, рандомизированное, одноцентровое пилотное исследование было проведено в 2022 г. на базе ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. После отбора пациентов по критериям включения / невключения выполнялась рандомизация методом конвертов. Это исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и рекомендациями по надлежащей клинической практике. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Отбор пациентов

Критерии включения: возраст более 18 лет; симптомная хроническая ишемия нижних конечностей категории 3–6 по Rutherford; атеросклеротическое поражение артерий бедренно-подколенного сегмента выше щели коленного сустава, подтвержденное с помощью компьютерной томографии или ангиографии; проходимость третья порция подколенной артерии и хотя бы одна артерия голени; поражение артерий бедренно-подколенного сегмента *de novo*; наличие информированного согласия пациента.

Критерии невключения: возраст пациента менее 18 лет; опека или попечительство пациента; потенциальная беременность у женщин; асимптомное поражение; острая ишемия нижних конечностей или острый тромбоз; ранее проведенное лечение на пораженном сегменте; поражение, не связанное с атеросклерозом; нарушение гемостаза; тяжелая сопутствующая патология с ожида-

емой продолжительностью жизни менее 2 лет; наличие противопоказаний к антитромбоцитарной терапии (двойная антитромбоцитарная терапия необходима в течение не менее 2 мес. после вмешательства); участие пациента в другом клиническом исследовании; сопутствующая патология или другие факторы, которые могут помешать проведению исследования, по мнению исследователя; наличие аневризмы рядом с пораженной артерией; невозможность наблюдения за пациентом; отказ пациента от участия в исследовании.

Обследования

До оперативного вмешательства выполнялось исследование транскутанной оксиметрии ($TcPO_2$) на тыле стопы и голени. $TcPO_2$ – неинвазивный метод оценки напряжения кислорода непосредственно в тканях нижних конечностей. Исследование отражает состояние микроциркуляции, реальное снабжение кислородом клеток кожи, что позволяет оценить степень ишемии и жизнеспособность тканей. Исследование выполнялось на транскутанном шестиканальном оксиметре TCM400 (Radiometer, Дания).

Также больным была проведена лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) на пораженной нижней конечности с использованием лазерно-доплеровского флоуметра фирмы «Transonic Systems Inc» (США) и поверхностных датчиков. Параметр микроциркуляторного кровотока (МЦК) характеризует поток эритроцитов в единицу времени через единицу объема ткани, измеряемый в перфузионных единицах (перф. ед.). Функциональное состояние МЦК оценивалось при проведении активной ортостатической пробы (ОП) (переход из положения лежа в положение стоя). ОП позволяет оценить веноартериальную реакцию в микроциркуляторное русло, которая осуществляется за счет гемодинамического механизма, обусловленного собственной чувствительностью прекапиллярных сфинктеров. После проведенных обследований осуществлялось оперативное лечение.

Во время оперативного вмешательства выполнялась детекция эмболии в дистальное сосудистое русло нижней конечности с помощью доплерографии в непрерывном режиме. В ходе исследования использовался аппарат «Ангиодин-Универсал» с датчиком 2/2,66 (2,3) МГц. Мониторинг завершался после окончания операции. Во время мониторинга устройство настраивалось на подавление возможных помех (псевдоэмболии) и дифференциацию эмболов на 2 типа: газообразные и твердые.

После оперативного вмешательства на 2-е сут на госпитальном этапе выполнялись повторные измерения $TcPO_2$ и ЛДФ на оперированной нижней конечности и ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижней конечности (линейным датчиком на аппарате «General Electric Voluson e10»). После выписки пациенты проходили контрольный осмотр через 6 и 12 мес. после операции. На осмотре выполнялись ультразвуковое дуплексное сканирование артерий оперированной нижней конечности, измерение $TcPO_2$, ЛДФ и контрольный осмотр сосудистого хирурга.

Техника реваскуляризации

Чрескожная транслюминальная ангиопластика артерий нижних конечностей проводилась под местной анестезией. Осуществлялся стандартный эндоваскулярный доступ и визуализировался пораженный артериальный сегмент с последующей баллонной ангиопластикой. После контрольной ангиографии при наличии остаточ-

ных стенозов или гемодинамически значимых диссекций интимы устанавливался стент на всем протяжении поражения. В группе БСЛП ангиопластика проводилась баллоном Lutonix™ (C. R. BARD, INC., США) с покрытием паклитакселом. В группе с использованием баллона без лекарственного покрытия (ББЛП) ангиопластика проводилась баллоном Armada™ (C. R. BARD, INC., США).

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия включала назначение клопидогреля перед процедурой (300 мг однократно), ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сут, начиная минимум за день, и введение гепарина во время процедуры (100 Ед/кг веса тела внутривенно). После процедуры всем больным назначался аспирин (75 мг/сут) длительно и клопидогрель (75 мг/сут) на 3 мес.

Определения

Технический успех был определен как остаточный стеноз менее 30%. Первичная проходимость определялась как отсутствие окклюзии или стеноза, ограничивающего кровотока (увеличение линейной скорости кровотока > 2,5, по данным дуплексной ультрасонографии, или уменьшение диаметра сосуда не менее чем на 50%, по данным цифровой субтракционной ангиографии или компьютерной томографической ангиографии целевого сегмента, включая 1 см проксимальнее и дистальнее). Вторичная проходимость определялась как отсутствие окклюзии или ограничивающего кровотока стеноза после хотя бы одного повторного вмешательства для восстановления проходимости вместе со всеми случаями первичной проходимости. Свобода от повторных операций была определена как отсутствие повторных процедур в области целевого поражения.

Частота первичного устойчивого клинического улучшения определялась как сдвиг вверх по классификации Рутерфорда на один уровень без необходимости повторной реваскуляризации у пациентов и без необходимости незапланированной ампутации. Вторичное устойчивое

клиническое улучшение определялось как сдвиг вверх по классификации Рутерфорда на один уровень без необходимости незапланированной ампутации после повторной реваскуляризации.

Статистический анализ данных

Для накопления данных и их первичной сортировки использовали пакет Microsoft Excel 2010. Результаты исследований были обработаны с использованием пакета программ для статистической обработки STATISTICA 10 в среде Windows 7 (StatSoft Inc., США). Для проверки нормальности распределения количественных данных применяли *W* критерий Шапиро – Уилка. Нормально распределенные количественные данные представляли средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$, при отсутствии нормального распределения – медианой и интерквартильным промежутком, $Me [Q_1; Q_3]$; категориальные признаки – абсолютными (*n*) и относительными (в %) частотами встречаемости.

Статистическую значимость различий количественных показателей между двумя группами определяли с помощью *U*-критерия Манна – Уитни, а категориальных признаков – с помощью точного двустороннего критерия Фишера. Внутригрупповой анализ динамики количественных показателей на 4 этапах наблюдения проводили по критерию Фридмана. Парные сравнения количественных показателей на этапах выполняли по критерию Вилкоксона, а категориальных признаков – по критерию Мак-Немара. Для анализа динамики неблагоприятных исходов строили кривые Каплана – Мейера и проводили их сравнение по лог-ранговому критерию. Пороговый уровень значимости при проверке гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов

Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Статистически значимых различий между двумя группами не наблюдалось.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в группах

Table 1. Patient's baseline characteristics

Характеристики Characteristic	Группа баллонов с лекарственным покрытием, <i>n</i> = 10 Drug coated balloons group, <i>n</i> = 10	Группа баллонов без лекарственного покрытия, <i>n</i> = 10 Conventional balloons group, <i>n</i> = 10	<i>p</i>
Возраст, лет Age, years	64,5 [63,0; 70,0]	63,5 [57,0; 68,0]	0,19
Пол, мужской, <i>n</i> (%) Sex, male, <i>n</i> (%)	8 (80)	9 (90)	1,00
Тип поражения целевой артерии: Target lesion type:			
Гемодинамически значимый стеноз, <i>n</i> (%) Hemodynamically significant stenosis, <i>n</i> (%)	4 (40)	4 (40)	1,00
Окклюзия, <i>n</i> (%) Occlusion, <i>n</i> (%)	6 (60)	6 (60)	1,00
Степень ХИНК по Покровскому, <i>n</i> (%) Chronic limb ischemia stage by Pokrovsky			
2Б, <i>n</i> (%)	7 (70)	6 (60)	0,67
3, <i>n</i> (%)	2 (20)	3 (30)	1,00
4, <i>n</i> (%)	1 (10)	1 (10)	1,00
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%) Arterial hypertension, <i>n</i> (%)	10 (100)	10 (100)	1,00
Дислипидемия, <i>n</i> (%) Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	1 (10)	4 (40)	0,30
ХСН, <i>n</i> (%) Chronic heart failure, <i>n</i> (%)	9 (90)	10 (100)	1,00

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристики Characteristic	Группа баллонов с лекарственным покрытием, <i>n</i> = 10 Drug coated balloons group, <i>n</i> = 10	Группа баллонов без лекарственного покрытия, <i>n</i> = 10 Conventional balloons group, <i>n</i> = 10	<i>p</i>
ИБС, <i>n</i> (%) Ischemic heart disease, <i>n</i> (%)	9 (90)	8 (80)	1,00
Курение, <i>n</i> (%) Smoking, <i>n</i> (%)	6 (60)	6 (60)	1,00
Сахарный диабет, <i>n</i> (%) Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	1 (10)	4 (40)	0,30
АКШ в анамнезе, <i>n</i> (%) Coronary arteries bypass grafting in anamnesis, <i>n</i> (%)	2 (20)	2 (20)	1,00
ЧТКА в анамнезе, <i>n</i> (%) Percutaneous transluminal coronary angioplasty in anamnesis, <i>n</i> (%)	6 (60)	4 (40)	0,66
Вмешательство на контрлатеральной нижней конечности в анамнезе, <i>n</i> (%) Contralateral lesion revascularization in anamnesis, <i>n</i> (%)	5 (50)	3 (30)	0,65
SF-36 физическое благополучие, баллы SF-36 physical component, points	37,56 [33,10; 39,69]	31,94 [27,12; 41,19]	0,52
SF-36 психическое благополучие, баллы SF-36 psychical component, points	38,36 [36,31; 54,77]	37,80 [33,31; 57,93]	0,77
SF-36 сумма баллов SF-36, common points	78,07 [74,69; 87,67]	72,98 [65,19; 86,65]	0,27

Примечание: ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Note: CLLI – chronic lower limb ischemia, CHF – chronic heart failure, IHD – ischemic heart disease, CABG – coronary arteries bypass grafting, PTCA – percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Процедурные и ранние результаты

Интраоперационные характеристики исследуемой популяции представлены в таблице 2. Группы статистически значимо не различались по длине и диаметру используемых баллонов, а также по длине и диаметру установленных стентов в тех случаях, где это было необходимо.

Технический успех вмешательства был достигнут у всех пациентов в обеих группах. Интраоперационная детекция эмболов выявила факт дистальной эмболии у 10 пациентов (100%) в группе БСЛП (медиана количества эмболов = 200) и у 8 пациентов (80%) в группе ББЛП (медиана количества эмболов = 135) без статистических различий ($p = 0,47$). Для более подробного изучения про-

цесса дистальной эмболизации оценивалось количество эмболов на следующих 4 основных этапах оперативного вмешательства: прохождение целевого поражения артерии проводником, преддилатация целевого поражения с помощью баллона, имплантация стента, постдилатация стентированного сегмента. Следует отметить, что основная эмболизация происходила во время прохождения целевого артериального поражения с помощью проводника. На втором месте по частоте случаев эмболии оказалась преддилатация целевого поражения с помощью баллона. При этом на всех этапах вмешательства не было выявлено статистически значимых отличий между группами (см. табл. 2).

Таблица 2. Интраоперационные характеристики пациентов в группах
Table 2. Intraoperative patient's characteristics

Характеристики Characteristic	Группа баллонов с лекарственным покрытием, <i>n</i> = 10 Drug coated balloons group, <i>n</i> = 10	Группа баллонов без лекарственного покрытия, <i>n</i> = 10 Conventional balloons group, <i>n</i> = 10	<i>p</i>
Вид вмешательства Intervention type:			
ЧТА, <i>n</i> (%) Percutaneous transluminal angioplasty, <i>n</i> (%)	2 (20)	3 (30)	1,00
ЧТА со стентированием Percutaneous transluminal angioplasty with stenting, <i>n</i> (%)	8 (80)	7 (70)	
Длина баллона, мм Balloon length, mm	150,0 [150,0; 150,0]	150,0 [120,0; 150,0]	0,27
Диаметр баллона, мм Balloon diameter, mm	5,5 [5,0; 6,0]	5,0 [5,0; 6,0]	0,88
Длина имплантированных стентов, мм Implanted stents length, mm	144,5 [90,0; 165,0]	120,0 [120,0; 150,0]	0,86
Диаметр имплантированных стентов, мм Implanted stents diameter, mm	6,00 [5,75; 7,00]	6,00 [5,5; 6,5]	0,68

Окончание табл. 2
End of table 2

Характеристики Characteristic	Группа баллонов с лекарственным покрытием, $n = 10$ Drug coated balloons group, $n = 10$	Группа баллонов без лекарственного покрытия, $n = 10$ Conventional balloons group, $n = 10$	p
Степень остаточного стеноза, % Residual stenosis range, %	10,0 [5,0; 15,0]	10,0 [10,0; 15,0]	0,54
Интраоперационная эмболия в дистальное русло, n (%) Intraoperative distal emboli, n (%)	10 (100)	8 (80)	0,47
Эмболия во время прохождения, n (%) поражения целевой артерии, n (%) Emboli via target lesion recanalization, n (%)	9 (90)	8 (80)	1,00
Эмболия во время преддилатации целевого поражения, n (%) Emboli via target lesion predilatation, n (%)	6 (60)	7 (70)	0,67
Эмболия во время имплантации стента, n (%) Emboli via stent implantation, n (%)	3 (30)	5 (50)	0,65
Эмболия во время постдилатации стентированного сегмента целевым баллоном, n (%) Emboli via implanted stent postdilatation, n (%)	4 (40)	6 (60)	0,65
Количество материальных эмболов Number of material emboli	200,0 [100,0; 200,0]	135,0 [15,0; 320,0]	0,70
Технический успех оперативного вмешательства, n (%) Technical success of intervention, n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00

Примечание: ЧТА – чрескожная транслюминальная ангиопластика.

Note: PTA – percutaneous transluminal angioplasty.

В госпитальном периоде не было зафиксировано случаев тромбоза, значимых сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)), летальных исходов, а также каких-либо осложнений, связанных с эндоваскулярным доступом (гематомы, инфекция, нейропатия).

Среднесрочные результаты

Первичная проходимость в группе БСЛП составила 100%, в группе ББЛП 60% ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,02$). В группе ББЛП было 3 случая рестеноза и 1 случай окклюзии. Через 12 мес. наблюдения показатели свободы от повторных операций на оперированном сегменте и вторичной проходимости были сопоставимы в обеих группах (табл. 3, рис. 1, 2).

Результаты сравнительного анализа ЛДФ, ТсрО₂ нижних конечностей до, после оперативного вмешательства в раннем послеоперационном периоде и через 6 и 12 мес. наблюдения представлены в таблице 4.

Оценка исследования МЦК нижних конечностей показала статистически значимое увеличение перфузионных единиц по результатам ЛДФ нижних конечностей на 428% в группе БСЛП ($p = 0,01$) и на 117% в группе ББЛП ($p = 0,05$) на 6-месячном периоде наблюдения с последующим снижением на 50% (378% от первоначального уровня) в группе БСЛП ($p = 0,02$) и со снижением на 60% (до 57% от первоначального уровня) в группе ББЛП ($p = 0,06$) на периоде наблюдения 12 мес. (рис. 3).

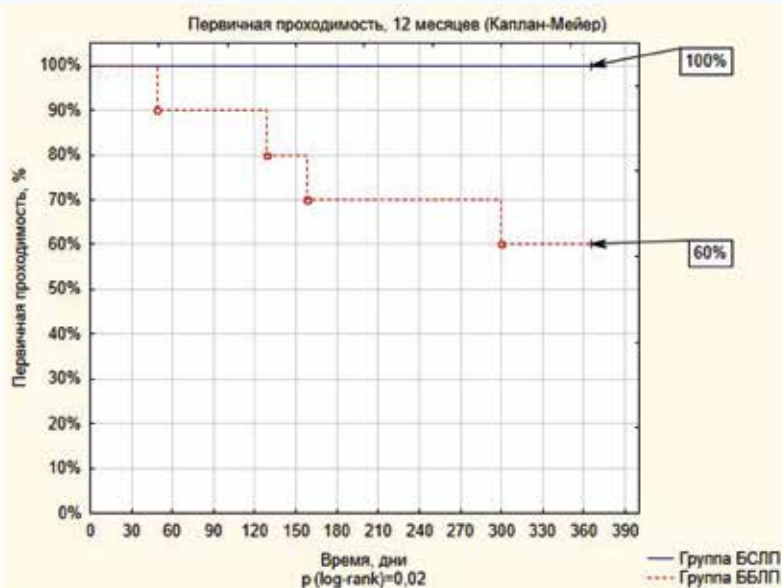


Рис. 1. Первичная проходимость в исследуемых группах на периоде наблюдения 12 месяцев
Fig. 1. Primary patency at 12-months follow-up period

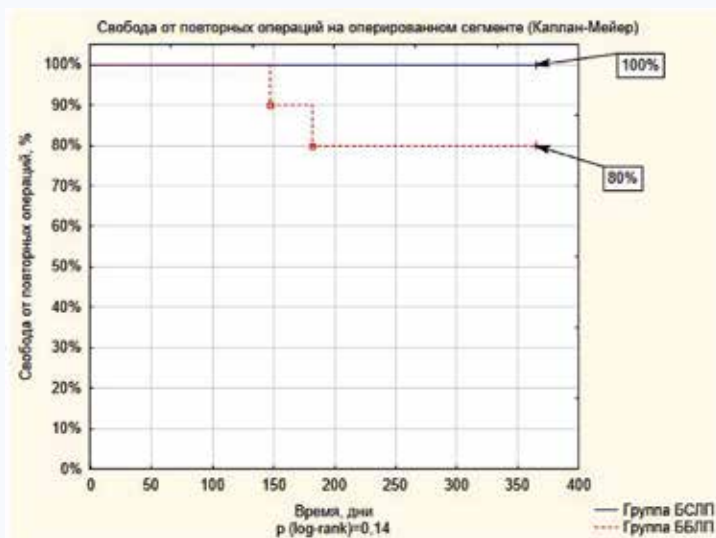


Рис. 2. Свобода от повторных операций на оперированном сегменте в исследуемых группах на периоде наблюдения 12 месяцев
Fig. 2. Freedom from target lesion revascularization at 12-months follow-up period

Таблица 3. Показатели проходимости и клинического статуса в исследуемых группах на 12-месячном периоде наблюдения

Table 3. Patency and patients clinical characteristics at 12-months follow-up

Характеристики Characteristics	Группа баллонов с лекарственным покрытием, n = 10 Drug coated balloons group, n = 10	Группа баллонов без лекарственного покрытия, n = 10 Conventional balloons group, n = 10	p
Первичная проходимость, n (%) Primary patency, n (%)	10 (100)	6 (60)	0,04
Свобода от повторных операций на оперированном сегменте, n (%) Freedom from target lesions revascularization, n (%)	10 (100)	8 (80)	0,11
Вторичная проходимость, n (%) Secondary patency, n (%)	10 (100)	8 (80)	0,11
Инфаркт миокарда, n (%) Myocardial infarction, n (%)	1 (10)	0 (0)	1,00
ОНМК, n (%) Stroke, n (%)	0 (0)	0 (0)	1,00
Летальные исходы, n (%) Deaths, n (%)	0 (0)	0 (0)	1,00
Первичное устойчивое клиническое улучшение, n (%) Primary sustained clinical improvement, n (%)	8 (80)	6 (60)	0,31
Вторичное устойчивое клиническое улучшение, n (%) Secondary sustained clinical improvement, n (%)	8 (80)	8 (80)	1,00
SF-36 физическое благополучие, баллы SF-36 physical component, points	46,00 [35,90; 60,00]	45,50 [36,70; 55,00]	0,94
SF-36 психическое благополучие, баллы SF-36 psychical component, points	56,70 [45,10; 63,50]	55,50 [40,00; 58,00]	0,35
SF-36 суммарная оценка качества жизни, сумма баллов SF-36, common points	95,80 [82,60; 102,70]	91,45 [81,00; 110,00]	0,94

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Note: ACA – acute cerebrovascular accident.

Таблица 4. Результаты исследования периферической микроциркуляции

Table 4. Results of peripheral microcirculation investigation

Характеристики Characteristic	Группа баллонов с лекарственным покрытием, n = 10 Drug coated balloons group, n = 10				p	Группа баллонов без лекарственного покрытия, n = 10 Conventional balloons group, n = 10				p
	Исходный уровень	1 нед.	6 мес.	12 мес.		Исходный уровень	1 нед.	6 мес.	12 мес.	
ЛДФ нижних конечностей, мл/мин/100 г = перф. ед Laser Doppler Flowmetry, ml/min/100 g = perfusion units	1,60 [1,02; 5,30]	7,15 [2,7; 9,9]	8,45 [3,00; 9,10]	6,05 [4,00; 7,20]	0,37	4,35 [1,30; 7,00]	6,35 [4,60; 9,70]	9,45 [1,90; 9,60]	6,85 [5,00; 12,50]	0,06

Окончание табл. 4
End of table 4

Характеристики Characteristic	Группа баллонов с лекарственным покрытием, <i>n</i> = 10 Drug coated balloons group, <i>n</i> = 10				<i>p</i>	Группа баллонов без лекарственного покрытия, <i>n</i> = 10 Conventional balloons group, <i>n</i> = 10				<i>p</i>
	Исходный уровень	1 нед.	6 мес.	12 мес.		Исходный уровень	1 нед.	6 мес.	12 мес.	
ТсРО ₂ тыл стопы, мм рт. ст. ТсРО ₂ foot dorsum, mm Hg	48,5 [28,0; 62,0]	58,5 [43,0; 63,0]	55,0 [45,0; 74,0]	60,0 [46,0; 65,0]	0,01	49,0 [44,0; 55,0]	50,5 [40,0; 68,0]	52,5 [40,0; 70,0]	55,0 [42,0; 70,0]	0,38
ТсРО ₂ голень, мм рт. ст. ТсРО ₂ shin, mm Hg	45,0 [34,0; 68,0]	42,5 [36,0; 59,0]	57,5 [35,0; 76,0]	50,5 [41,0; 59,0]	0,42	40,5 [35,0; 59,0]	60,0 [44,0; 61,0]	59,0 [45,0; 64,0]	55,5 [36,0; 60,0]	0,001

Примечание: ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия, ТсРО₂ – транскутанное напряжение кислорода.

Note: LDF – laser doppler flowmetry, ТсРО₂ – transcutaneous oxygen tension.

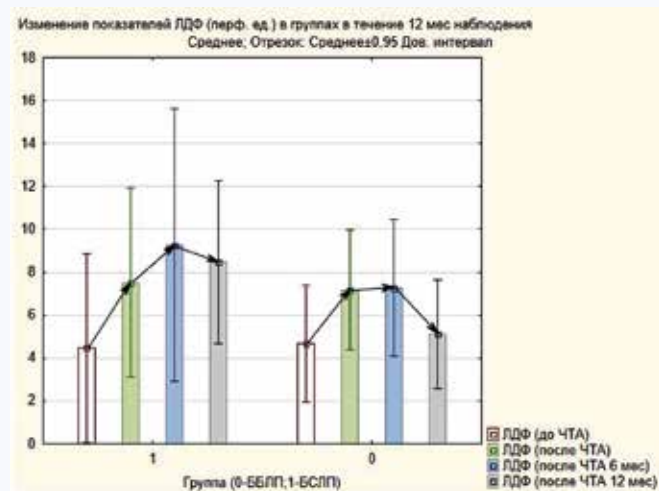


Рис. 3. Изменение показателей лазерной доплеровской флоуметрии (перф. ед.) в группах в течение 12 месяцев наблюдения
Fig. 3. Laser doppler flowmetry perfusion units changing via 12 months

Через 12 мес. наблюдалось статистически значимое увеличение ТсрО₂ на тыле стопы (рис. 4) на 23% мм рт. ст. в группе БСЛП, *p* = 0,01, и статистически незначимое увеличение на 12,2% мм рт. ст. в группе ББЛП, *p* = 0,38.

Через 12 мес. на голени увеличение ТсрО₂ (рис. 5) в группе БСЛП составило 12,2% (*p* = 0,42), в группе ББЛП 37,1% (*p* = 0,001).

В группах не было зафиксировано летальных исходов и ОНМК. Однако в группе БСЛП был зарегистрирован один случай инфаркта миокарда. В группе БСЛП сумма баллов по опроснику SF-36 увеличилась на 22,7% (*p* = 0,017), а в группе ББЛП на 25,3% по сравнению с исходными показателями (*p* = 0,04). Не отмечалось статистически значимых различий первичного и вторичного устойчивого клинического улучшения между группами (см. табл. 3).

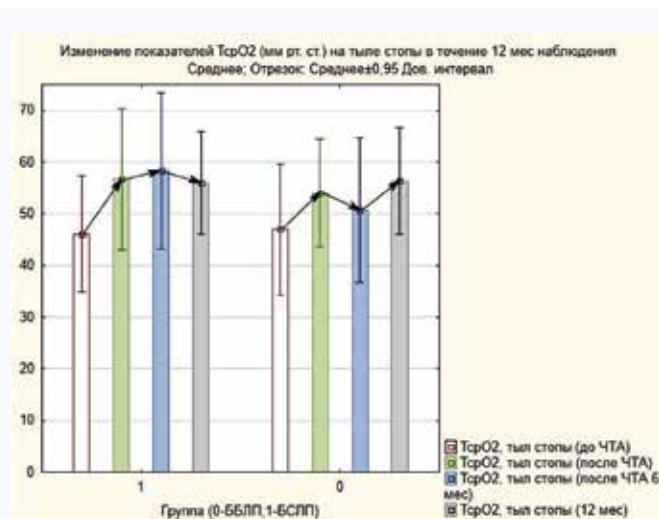


Рис. 4. Изменение показателей ТсрО₂ на тыле стопы (мм рт. ст.) в группах в течение 12 месяцев наблюдения
Fig. 4. ТсрО₂ units changing at foot dorsum via 12 months

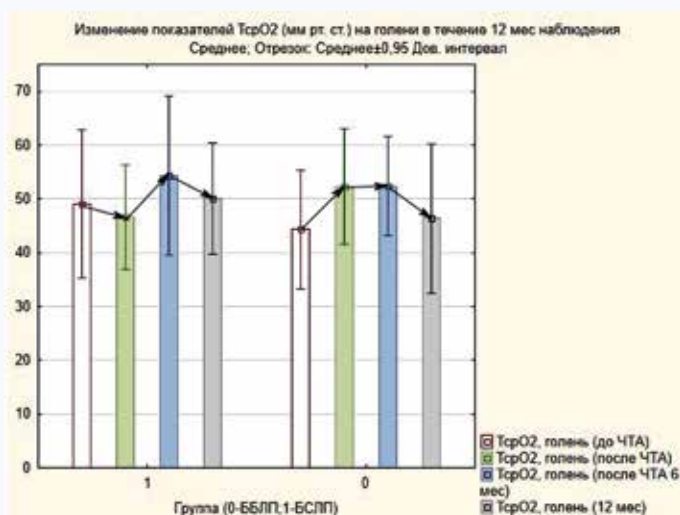


Рис. 5. Изменение показателей TspO₂ на голени (мм рт. ст.) в группах в течение 12 месяцев наблюдения
Fig. 5. TspO₂ units changing at shin via 12 months

Обсуждение

Феномен дистальной эмболизации при использовании БСЛП мало изучен и описан в небольшом количестве доклинических исследований [4, 5]. Данные о количестве доставляемого лекарства к тканям-мишеням артериальной стенки, а также о количестве дистальных эмболов элементами лекарственного покрытия различны. Так, В. Kelsch и соавт. в своем доклиническом исследовании показывают, что примерно 25–35% паклитаксела было потеряно в периферический кровоток во время процедуры [6]. В других исследованиях было отмечено, что только 10% паклитаксела передается на обрабатываемую стенку при баллонной ангиопластике, а до 90% лекарства поступает в периферическое русло [7, 8]. Такая разнородная информация говорит об отсутствии достоверных данных о механизмах дистальной эмболизации лекарственного покрытия после запуска магистрального кровотока в артериях нижних конечностей.

Многофазная и нелинейная фармакокинетика паклитаксела приводит к длительному нахождению препарата в тканях с неизвестными долгосрочными биологическими эффектами на периферическое русло и окружающие ткани. Как заявляют исследователи, наиболее грозным осложнением использования БСЛП является увеличение риска отсроченной ампутации. В метаанализе 21 рандомизированного контролируемого исследования частота больших ампутаций в группе пациентов после реваскуляризации артерий нижних конечностей с БСЛП составила 4%, а в контрольной группе – 2,7%. Риск большой ампутации был значительно выше для баллонов, покрытых паклитакселем (ОР 1,66 (95% ДИ 1,14 и 2,42; $p = 0,008$) [9]. Интраоперационная дистальная эмболизация частицами носителя цитотоксического паклитаксела может быть фактором риска ампутации у пациентов после восстановления магистрального кровотока с использованием баллонных катетеров с лекарственным покрытием [4, 10]. Однако ни в одном исследовании не была доказана прямая причинно-следственная связь между эмболией частицами лекарственного покрытия и ампутацией.

Отсутствуют надежные клинические доказательства дистальной эмболизации лекарственным покрытием, так как это связано с трудностью в диагностике состояния

микроциркуляторного русла [11]. Невозможно выявление микроэмболизации при контрольной ангиографии. Этот феномен можно диагностировать лишь по косвенным признакам, в том числе по нарушению периферической микроциркуляции, выявленному по результатам лазерной доплеровской флоуметрии, TcPO₂, а также с помощью ультразвуковой микроэмбодетекции, которая не применяется рутинно.

В нашем исследовании мы использовали ультразвуковую эмбодетекцию для выявления случаев интраоперационной микроэмболии. Периферическая эмболизация была зарегистрирована у всех больных в группе БСЛП и у 80% пациентов в группе контроля. При этом абсолютное число микроэмболов было выше в группе БСЛП. Эти данные могут косвенно свидетельствовать о существовании дистальной эмболии частицами лекарственного покрытия периферического баллона. По результатам TspO₂ на голени в группе БСЛП отмечается сначала незначительное снижение показателей на 6% по сравнению с дооперационным уровнем ($p = 0,64$), а затем последующее увеличение на 12,2% через 12 мес. наблюдения ($p = 0,22$). В группе ББЛП данный феномен не наблюдается, а происходит значимое увеличение показателей на 48% сразу в раннем послеоперационном периоде по сравнению с дооперационным уровнем ($p = 0,001$).

Последующие увеличение показателей к 12 мес., возможно, связано с растворением лекарственных эмболов или развитием коллатерального кровотока. Ухудшение периферической микроциркуляции в раннем послеоперационном периоде при использовании БСЛП не повлияло на первичную проходимость зоны реконструкции, что подтверждает локальное циторедуктивное действие паклитаксела.

В большинстве случаев эмболизация периферического русла в нашем исследовании оставалась бессимптомной. Отсутствовали местные проявления цитотоксичности паклитаксела: фибриноидный некроз, васкулит, панникулит, фокальный некроз скелетных мышц. Также мы проводили оценку клинического улучшения и качества жизни пациентов в динамике. В обеих группах произошло статистически значимое улучшение общего качества жизни, а также физического и психологического благополучия по результатам опросника SF-36. Частота первичного и вторичного устойчивого клинического улучшения не

различалась между группами через 12 мес. наблюдения, несмотря на статистически значимо лучшую первичную проходимость в группе БСЛП.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ряд ограничений: оно являлось **одноцентровым** исследованием с малым объемом выборки. Также отсутствовала независимая оценка качества жизни больных. У многих пациентов кроме ангиопластики выполнялось стентирование таргетного поражения, что также могло оказать влияние на исход.

Литература / References

1. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. et al. Editor's Choice – 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018;55(3):305–368. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018.
2. Tepe G., Schnorr B., Albrecht T., Brechtel K., Claussen C.D., Scheller B. et al. Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015;8(1 Pt. A):102–108. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.07.023.
3. Katsanos K., Spiliopoulos S., Kitrou P., Krokidis M., Paraskevopoulos I., Karnabatidis D. Risk of death and amputation with use of paclitaxel-coated balloons in the infrapopliteal arteries for treatment of critical limb ischemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Vasc. Intervent. Radiol.* 2020;31(2):202–212. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.11.015.
4. Torii S., Jinnouchi H., Sakamoto A., Romero M.E., Kolodgie F.D., Virmani R., et al. Comparison of biologic effect and particulate embolization after femoral artery treatment with three drug-coated balloons in healthy swine model. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2019;30(1):103–109. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.07.025.
5. Kolodgie F.D., Pacheco E., Yahagi K., Mori H., Ladich E., Virmani R. Comparison of particulate embolization after femoral artery treatment with IN.PACT Admiral versus Lutonix 035 Paclitaxel-coated balloons in healthy swine. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2016;27(11):1676–1685.e2. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.06.036.
6. Kelsch B., Scheller B., Biedermann M., Clever Y.P., Schaffner S., Mahnkopf D. et al. Dose response to Paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary overstretch and stent implantation model. *Invest. Radiol.* 2011;46(4):255–263. DOI: 10.1097/RLI.0B013E31820577DF.
7. Speck U., Cremers B., Kelsch B., Biedermann M., Clever Y.P., Schaffner S. et al. Do pharmacokinetics explain persistent restenosis inhibition

Заключение

При использовании БСЛП отмечается тенденция к большей частоте случаев интраоперационной дистальной эмболии и количеству эмболов по сравнению с ББЛП. На голени было выявлено изначальное снижение показателей в раннем послеоперационном периоде в группе БСЛП с последующим увеличением показателей в течение 12 мес. наблюдения в отличие от группы ББЛП, где уже в раннем послеоперационном периоде происходило значимое увеличение показателей Тср₀₂ на голени.

- by a single dose of paclitaxel? *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012;5(3):392–400. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967794.
8. Stolzenburg N., Breinl J., Bienek S., Jaguszewski M., Löchel M., Taupitz M. et al. Paclitaxel-coated balloons: Investigation of drug transfer in healthy and atherosclerotic arteries – first experimental results in rabbits at low inflation pressure. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2016;30(3):263–270. DOI: 10.1007/S10557-016-6658-1.
9. Katsanos K., Spiliopoulos S., Teichgräber U., Kitrou P., del Giudice C., Björkman P. et al. Editor's choice – Risk of major amputation following application of paclitaxel coated balloons in the lower limb arteries: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2022;63(1):60–71. DOI: 10.1016/j.ejvs.2021.05.027.
10. Чебан А.В., Игнатенко П.В., Рабцун А.А., Саая Ш.Б., Гостев А.А., Бугуров С.В. и др. Современные подходы к реваскуляризации бедренно-подколенных поражений. Достижения и перспективы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(2):2274. Cheban A.V., Ignatenko P.V., Rabtsun A.A., Saaya S.B., Gostev A.A., Bugurov S.V. et al. Modern approaches to femoropopliteal bypass surgery: achievements and future prospects. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(2):2274. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2274.
11. Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Сенокосова Е.А., Ханова М.Ю., Кривкина Е.О., Антонова Л.В. Анализ эффективности различных белковых покрытий для оптимизации эндотелизации полимерных матриц. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(1):160–166. Velikanova E.A., Matveeva V.G., Senokosova E.A., Khanova M.U., Krivkina E.O., Antonova L.V. Analysis of the effectiveness of various protein coatings for optimizing the endothelialization of polymer matrices. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(1):160–166. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-160-166.

Информация о вкладе авторов

Карпенко А.А., Каменская О.В., Гостев А.А. – концепция и дизайн исследования.

Осипова О.С., Гостев А.А., Клинова А.С. – сбор и обработка материала.

Гостев А. А. – статистическая обработка.

Гостев А.А., Осипова О. С. – написание текста.

Карпенко А.А., Каменская О.В., Клинова А.С. – редактирование.

Information on author contributions

Karpenko A.A., Kamenskaya O.V., Gostev A.A. – study concept and design.

Osipova O.S., Gostev A.A., Klinkova A.S. – material collection and processing.

Gostev A. A. – statistical processing.

Gostev A.A., Osipova O.S. – writing the text.

Karpenko A.A., Kamenskaya O.V., Klinkova A.S. – editing.

Сведения об авторах

Гостев Александр Александрович, канд. мед. наук, научный сотрудник, научно-исследовательский отдел сосудистой и гибридной хирургии, институт патологии кровообращения; врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение сосудистой патологии и гибридных технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7806-7868.

E-mail: dr.gostev@gmail.com.

Осипова Олеся Сергеевна, младший сотрудник, научно-исследовательский отдел сосудистой и гибридной хирургии, институт патологии кровообращения; врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургиче-

Information about the authors

Alexander A. Gostev, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Research Department of Vascular and Hybrid Surgery, Institute of Circulatory Pathology; Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department of Vascular Pathology and Hybrid Technologies, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-7806-7868.

E-mail: dr.gostev@gmail.com.

Olesya S. Osipova, Junior Research Scientist, Research Department, Vascular and Hybrid Surgery of the Institute of Circulatory Pathology; Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department of Vascular Pathology and Hybrid Technologies, E. Meshalkin National Medical Research Center of



ское отделение сосудистой патологии и гибридных технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7418-3298.

E-mail: osipova_o@meshalkin.ru.

Клинкова Ася Станиславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория клинической физиологии, научно-исследовательский отдел анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2845-930X.

E-mail: Klinkovaas@ngs.ru.

Каменская Оксана Васильевна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8488-0858.

E-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru.

Карпенко Андрей Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом сосудистой и гибридной хирургии института патологии кровообращения, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6101-3313.

E-mail: andreikarpenko@rambler.ru.

 **Гостев Александр Александрович**, e-mail: dr.gostev@gmail.com.

the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-7418-3298.

E-mail: osipova_o@meshalkin.ru.

Asya S. Klinkova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Clinical Physiology, Research Department of Anesthesiology and Reanimatology, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-2845-930X.


E-mail: Klinkovaas@ngs.ru.

Oksana V. Kamenskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Clinical Physiology Laboratory, Research Department of Anesthesiology and Reanimatology, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-8488-0858.

E-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru.

Andrey A. Karpenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Vascular and Hybrid Surgery, Institute of Circulatory Pathology, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-6101-3313.

E-mail: andreikarpenko@rambler.ru.

 **Alexander A. Gostev**, e-mail: dr.gostev@gmail.com.

Received September 20, 2023

Поступила 20.09.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-213-221>
УДК 616.12-005.4-082.5-089.15:616.132.2-089.819.5

Факторы, определяющие качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым планируется операция аортокоронарного шунтирования

И.Ш. Асадуллин, М.С. Каменских, А.А. Филиппов, С.М. Ефремов,
Т.П. Никитина, Т.И. Ионова, Д.В. Шматов

Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, 190005, Российская Федерация, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 154

Аннотация

Обоснование. Результаты аортокоронарного шунтирования (АКШ) при ишемической болезни сердца (ИБС) зависят от ряда факторов, в том числе от исходного качества жизни пациента.

Цель исследования: изучение качества жизни и связанных с ним факторов у больных ИБС до АКШ.

Материал и методы. В одноцентровом наблюдательном исследовании участвовали больные ИБС, которые поступали на лечение для проведения плановой операции АКШ. Всем пациентам проведена оценка качества жизни с использованием общего опросника SF-36 и специального опросника SAQ. Статистические методы включали параметрические и непараметрические критерии и множественную логистическую регрессию.

Результаты. В исследование включены 240 больных ИБС (медиана возраста 65 лет, мужчины – 69%). Больше половины больных до АКШ имели плохое физическое и психологическое здоровье. Самые низкие показатели зарегистрированы по шкалам физических ограничений и восприятия болезни, а также ролевому функционированию. Показатели качества жизни хуже у женщин, пациентов ≥ 65 лет, с ожирением, коморбидностью, длительным течением ИБС, не работающих и проживающих в малонаселенных пунктах ($p < 0,05$). Предикторы плохого качества жизни – женский пол ($ОШ 2,574$; 95% ДИ $ОШ 1,335–4,961$; $p = 0,005$), ожирение ($ОШ 1,984$; 95% ДИ $ОШ 1,075–3,663$; $p = 0,028$) и длительное течение ИБС ($ОШ 1,006$; 95% ДИ $ОШ 1,002–1,010$; $p = 0,006$). Предикторы плохого физического здоровья – возраст ≥ 65 лет ($ОШ 0,823$; 95% ДИ $ОШ 0,430–1,576$; $p = 0,001$), ожирение ($ОШ 2,050$; 95% ДИ $ОШ 1,041–4,039$; $p = 0,038$) и длительное течение ИБС ($ОШ 1,005$; 95% ДИ $ОШ 1,001–1,010$; $p = 0,027$). Предикторы плохого психического здоровья – возраст ≥ 65 лет ($ОШ 1,973$; 95% ДИ $ОШ 1,050–3,706$; $p = 0,035$) и проживание в малонаселенном пункте ($ОШ 2,213$; 95% ДИ $ОШ 1,236–3,962$; $p = 0,008$).

Заключение. Предикторами плохого качества жизни больных ИБС перед АКШ являются женский пол, возраст ≥ 65 лет, ожирение, длительный стаж заболевания и проживание в малонаселенных пунктах.

Ключевые слова:	качество жизни, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, SAQ, SF-36, предикторы.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование не имело спонсорской поддержки.
Соответствие принципам этики:	протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ (выписка из протокола № 04/23 от 20.04.2023 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие.
Для цитирования:	Асадуллин И.Ш., Каменских М.С., Филиппов А.А., Ефремов С.М., Никитина Т.П., Ионова Т.И., Шматов Д.В. Факторы, определяющие качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым планируется операция аортокоронарного шунтирования. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2023;38(4):213–221. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-213-221 .

Factors associated with quality of life in patients with coronary artery disease before coronary artery bypass surgery

Ilshat S. Asadullin, Maksim S. Kamenskikh, Alexey A. Philippov,
Sergey M. Efremov, Tatiana P. Nikitina, Tatyana I. Ionova, Dmitry V. Shmatov

Saint Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg,
195005, Russian Federation, Fontanka riv. embankment, 154, Saint-Petersburg

Summary

Relevance. The outcomes of coronary artery bypass surgery (CABG) for coronary artery disease (CAD) depend on different factors, including patient's quality of life (QoL) before CABG.

Aim: To study QoL and associated factors in CAD patients before CABG.

Material and Methods. A single-center observational study involved CAD patients who were admitted for elective CABG. All patients completed generic quality of life questionnaire SF-36 and specific questionnaire SAQ. Statistical methods included parametric and non-parametric comparisons and multiple regression analysis.

Results. The study included 240 CAD patients (median age 65 years, males – 69%). More than half of the patients had poor physical and psychological health before CABG. Physical limitations and perception of the disease as well as role functioning were most impaired. QoL was worse in women, older patients, with obesity, comorbidity, long-lasting CAD, non-workers and living in sparsely populated areas ($p < 0.05$). Predictors of poor QoL – female gender (OR 2.574, 95% CI 1.335–4.961; $p = 0.005$), obesity (OR 1.984, 95% CI 1.075–3.663; $p = 0.028$) and long-term CAD (OR 1.006, 95% CI 1.002–0.010; $p = 0.006$). Predictors of poor physical health – age ≥ 65 (OR 0.823, 95% CI 0.430–1.576; $p = 0.001$), obesity (OR 2.050, 95% CI 1.041–4.039; $p = 0.038$) and long-term CAD (OR 1.005, 95% CI 1.001–1.010; $p = 0.027$). Predictors of poor mental health – age ≥ 65 (OR 1.973, 95% CI 1.050–3.706; $p = 0.035$) and living in sparsely populated areas (OR 2.213, 95% CI 1.236–3.962; $p = 0.008$).

Conclusion. Predictors of poor QoL before CABG are female gender, elderly age, obesity, long-term CAD and living in sparsely populated areas.

Keywords:	quality of life, coronary artery disease, coronary artery bypass surgery, SAQ questionnaire, SF-36 questionnaire, predictors.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study had not financial support.
Adherence to ethical standards:	the study protocol was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the Clinic of High Medical Technologies named after N.I. Pirogov SPbSU (extract from protocol 04/23 from 20.04.2023). All patients signed informed consent.
For citation:	Asadullin I.S., Kamenskikh M.S., Philippov A.A., Efremov S.M., Nikitina T.P., Ionova T.I., Shmatov D.V. Factors associated with quality of life in patients with coronary artery disease before coronary artery bypass surgery. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):213–221. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-213-221 .

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания и ишемическая болезнь сердца (ИБС) в частности, несмотря на достигнутые за последние десятилетия существенные успехи в профилактике и лечении, лидируют в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности населения большинства стран [1, 2]. ИБС характеризуется нарушениями физического, социального и психологического функционирования, что может приводить к выраженным нарушениям в повседневной жизни и в целом к ухудшению качества жизни пациентов [3–5]. Степень нарушений качества жизни зависит от ряда факторов – тяжести заболевания, психологического статуса, социодемографических харак-

теристик пациента и др. [6–8]. К основным задачам лечения ИБС относят улучшение кардиального прогноза и качества повседневной жизни пациентов [9, 10].

При тяжелой, быстро прогрессирующей и резистентной к медикаментозной терапии ИБС эффективным подходом лечения является операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) [2, 11]. Главные цели оперативного вмешательства при ИБС – сохранение жизни, предотвращение осложнений заболевания, повышение качества и продолжительности жизни пациента, а также уменьшение медикаментозной терапии [12, 13]. В условиях пациент-ориентированности медицины качество жизни пациента после проведенного хирургического лечения является одним из критериев его эффективности, ори-

ентиром при проведении реабилитации и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Особо отметим, что показатели качества жизни пациента до АКШ могут иметь прогностическое значение для отслеживания неблагоприятных событий в послеоперационном периоде, а также могут быть использованы для учета индивидуальных особенностей пациента на этапе подготовки к операции и после ее выполнения [14, 15].

По данным отечественных и зарубежных исследований, качество жизни больных ИБС улучшается после АКШ [16, 17]. Однако, по имеющимся данным, положительные изменения качества жизни имеют место не у всех пациентов, у ряда пациентов показатели физической активности и трудоспособности невысокие [16–18]. Результаты хирургического лечения ИБС зависят от ряда факторов, в том числе от исходного качества жизни пациента. В этой связи актуальным является выявление факторов, которые связаны с плохим качеством жизни до операции. Полученные данные позволяют провести профилактику осложнений в послеоперационном периоде и достичь максимального эффекта хирургического лечения. Эти данные также могут быть использованы в период предоперационной подготовки больных, а также положены в основу разработки программ комплексной пациент-ориентированной кардиореабилитации и вторичной профилактики после операций, в том числе на открытом сердце. Особенности качества жизни больных ИБС до АКШ и факторы, ассоциированные с плохим качеством жизни, мало изучены. В нашей стране с учетом увеличения объема оказываемой высокотехнологичной помощи и улучшения объективных показателей эффективности выполненных операций проведение исследований, ориентированных на изучение предикторов выраженного нарушения качества жизни больных ИБС, имеет особую актуальность и может быть использовано для разработки мер по поддержанию и улучшению уровня повседневной жизни и в целом качества жизни этих пациентов после АКШ.

Цель: изучение качества жизни больных ИБС перед проведением АКШ и выявление факторов, ассоциированных с плохим качеством жизни.

Материал и методы

Исследование проведено на базе отделения кардиохирургии Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ. В анализ включены пациенты с ИБС в возрасте 18 лет и старше, которые госпитализированы в отделение в плановом порядке для проведения хирургического лечения и которые приняли участие в проспективном наблюдательном исследовании «Качество жизни у пациентов кардиохирургического профиля в разные сроки после операций на открытом сердце» (протокол одобрен комитетом по биомедицинской этике Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ, выписка из протокола № 04/23 от 20.04.2023 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие.

Всем пациентам перед оперативным лечением проводилось комплексное обследование, которое включало электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию с оценкой размеров, объемных показателей и фракции выброса левого желудочка, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) грудной клетки с целью исключения кальциноза восходящего отдела аорты и очаговых

инфильтративных изменений легких, ультразвуковое исследование брахиоцефального и периферического артериального бассейнов. МСКТ – ангиографическое исследование экстракраниальных и артерий нижних конечностей проводили в случае выявления стенозов более 50%, по данным ультразвукового исследования. Критерием мультифокального атеросклероза являлось значимое поражение (стенозы более 50%) двух артериальных бассейнов и более.

Всем пациентам помимо стандартного предоперационного обследования проведена оценка качества жизни. Пациенты заполняли до операции общий опросник RAND SF-36 и специальный опросник для больных ИБС – Сиэтлский опросник качества жизни Seattle Angina Questionnaire (SAQ).

Опросник SF-36 является широко распространенным общим опросником оценки качества жизни, который может использоваться как у здоровых людей, так и у пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе у пациентов с кардиологической патологией [19]. Инструмент состоит из 36 вопросов, которые формируют 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ). На основании шкал можно рассчитать суммарные компоненты здоровья – физический (ФКЗ) и психологический (ПКЗ).

Опросник SAQ является специальным опросником для оценки качества жизни у пациентов с ИБС [20]. Опросник состоит из 19 вопросов, которые подразделяются на 5 доменов: ограничения физических нагрузок (ОФН), стабильность приступов стенокардии (СС), частота приступов стенокардии (ЧПС), удовлетворенность лечением (УЛ), отношение к болезни (ОБ / КЖ). Также рассчитывали общий балл SAQ, который является средним значением по доменам ЧПС, ОФН и ОБ / КЖ [20].

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS 23.0 и MedCalc. Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные описывали медианой и межквартильным интервалом, $Me (Q1; Q3)$. Количество баллов по шкале опросников в разных доменах представляли средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$. Качественные данные описывали абсолютными и относительными частотами встречаемости, $n (\%)$. Сравнение количественных показателей в зависимости от характера распределения данных проводили в двух независимых группах с использованием критерия Стьюдента или U -критерия Манна – Уитни, при сравнении количественных показателей в трех независимых возрастных группах использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) или критерий Краскела – Уоллиса. Для оценки вклада предикторов плохого качества жизни / состояния здоровья пациентов до операции применяли модели множественной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ ОШ). Для оценки прогностического качества моделей использовали AUC (площадь под ROC-кривой). Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Характеристика выборки

В исследование включены 240 пациентов с ИБС. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Анализировали параметры, которые, по литературным данным, могут оказывать влияние на качество жизни у пациентов с данной патологией.

Таблица 1. Общая характеристика больных ишемической болезнью сердца до аортокоронарного шунтирования

Table 1. General characteristics of patients with CAD before CABG

Параметры Parameters	Значения Values
Пол, <i>n</i> (%) Gender, <i>n</i> (%)	
Мужчины, males	165 (68,8)
Женщины, females	75 (31,2)
Возраст, лет Age, years	
Медиана (межквартильный диапазон) Median (Q1; Q3)	65 (61; 70)
Трудовая занятость, <i>n</i> (%) Employment, <i>n</i> (%)	
Работает, working	52 (21,7)
Не работает, not working	188 (78,3)
Семейное положение, <i>n</i> (%) Family status, <i>n</i> (%)	
Состоят в браке, married	240 (100)
Количество жителей в пункте проживания, <i>n</i> (%) The number of inhabitants in place of living, <i>n</i> (%)	
Более 100 тыс., more than 100 thousands	104 (43,3)
Менее 100 тыс., less than 100 thousands	136 (56,7)
Длительность заболевания, лет Disease duration, years	
Среднее значение ± стандартное отклонение Mean ± SD	5,1 ± 6,1
Легочная гипертензия, <i>n</i> (%) Lung hypertension, <i>n</i> (%)	
Нет, no	185 (77,1)
1-й степени, of grade 1	54 (22,5)
2-й степени, of grade 2	1 (0,4)
ИМТ, кг/м ² , <i>n</i> (%) BMI, kg/m ² , <i>n</i> (%)	
Меньше 30, less than 30	162 (67,5)
30 и более, 30 and more	78 (32,5)
Курение, <i>n</i> (%) Smoking, <i>n</i> (%)	
Да, yes	84 (35,0)
Нет, no	156 (65,0)
Коморбидность, <i>n</i> (%) Comorbidity, <i>n</i> (%)	
Нет, no	91 (38)
Есть, yes	149 (62)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Note: BMI – body mass index.

Показатели качества жизни у больных ИБС до АКШ

Значительная часть пациентов имела низкие показатели качества жизни по всем шкалам опросника SF-36 с наиболее выраженными нарушениями по шкалам ролевого функционирования (РФФ – 18,2 ± 32,0; РЭФ – 29,7 ± 39,1). Значения ФКЗ и ПКЗ также свидетельствуют о сниженном физическом и психологическом функционировании пациентов до АКШ – ФКЗ был низким у 68% пациентов, ПКЗ – у 41% пациентов. По опроснику SAQ самые низкие показатели отмечены по доменам ОФН (44,7 ± 17,1) и ОБ / КЖ (37,6 ± 20,0). У 66% пациентов наблюдалось выраженное снижение по домену ОФН,

67,5% имели плохое качество жизни (домен ОБ / КЖ). При этом 56,2% пациентов испытывали ежедневную или еженедельную стенокардию (домен ЧПС). Среднее значение общего балла SAQ соответствует плохому состоянию здоровья пациентов перед АКШ (47,3 ± 17,0), причем плохое состояние здоровья имели 58% пациентов.

Анализ показателей качества жизни в разных подгруппах пациентов по опроснику SAQ представлен в таблице 2.

По данным SF-36 получены следующие результаты: у женщин показатели качества жизни хуже, чем у мужчин, по шкалам ФФ ($p = 0,001$), Ж ($p < 0,001$), СФ ($p = 0,003$), ПЗ ($p < 0,001$) и ПКЗ ($p < 0,001$). У пациентов моложе 55 лет по сравнению с пациентами старших возрастных групп показатели по всем шкалам, кроме ОЗ, а также ФКЗ и ПКЗ выше ($p < 0,05$). У работающих пациентов показатели качества жизни выше, чем у неработающих, по шкалам ФФ ($p = 0,038$), Ж ($p = 0,019$), СФ ($p = 0,007$), ПЗ ($p = 0,033$) и ПКЗ ($p = 0,03$). У пациентов, проживающих в населенных пунктах с численностью населения более 100 тыс. по сравнению с жителями малонаселенных пунктов выше показатели РФФ ($p = 0,045$), Б ($p = 0,026$), ПЗ ($p = 0,028$), а также ПКЗ ($p = 0,046$). В группе пациентов с длительностью ИБС более 1 года ниже показатели по шкале Б ($p = 0,029$). У курильщиков по сравнению с некурящими пациентами ниже показатели по шкале РЭФ ($p = 0,029$). У пациентов с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения ниже показатели ФФ ($p = 0,001$), Б ($p = 0,036$) и ФКЗ ($p = 0,007$). В группе пациентов с коморбидностью показатели ФФ ($p = 0,028$) ниже, чем у пациентов без коморбидности.

Факторы, связанные с нарушением качества жизни, у больных ИБС до АКШ

Влияние демографических и медико-социальных факторов на плохое качество жизни / состояние здоровья исследовали с помощью моделей множественной логистической регрессии. В качестве бинарных зависимых переменных рассматривали наличие/отсутствие плохого качества жизни по общему баллу SAQ (< 50 баллов / ≥ 50 баллов), плохого физического здоровья (< 50 баллов / ≥ 50 баллов) и плохого психического здоровья (< 50 баллов / ≥ 50 баллов) по суммарным компонентам опросника SF-36 (ФКЗ и ПКЗ). В качестве независимых переменных были рассмотрены следующие показатели: пол, возраст, трудовая занятость, статус курения, населенность места проживания, длительность заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, ожирение.

Была получена статистически значимая многофакторная модель ($p < 0,001$) плохого качества жизни по общему баллу SAQ. Значимыми независимыми категориальными предикторами плохого качества жизни являлись женский пол (ОШ = 2,574; 95% ДИ ОШ 335–4,961; $p = 0,005$), ожирение (ОШ = 1,984; 95% ДИ ОШ 1,075–3,663; $p = 0,028$) и длительное течение ИБС (ОШ = 1,006; 95% ДИ ОШ 1,002–0,010; $p = 0,006$). Во второй многофакторной модели ($p < 0,001$) получены три независимых категориальных предиктора плохого физического здоровья: ожирение (ОШ = 2,050; 95% ДИ ОШ 1,041–4,039; $p = 0,038$), длительное течение ИБС (ОШ = 1,005; 95% ДИ ОШ 1,001–1,010; $p = 0,044$) и возраст 65 лет и старше. У пациентов моложе 65 лет меньше риск плохого физического здоровья (ОШ = 0,823; 95% ДИ ОШ 0,430–1,576; $p = 0,001$). Третья многофакторная модель ($p = 0,001$) включала два независимых категориальных предиктора плохого психического

Таблица 2. Показатели качества жизни в подгруппах пациентов по опроснику SAQ
Table 2. SAQ quality of life scores in patient subgroups

Группы пациентов Patient groups	ОФН PL		СС AS		ЧПС AF		УЛ TS		ОБ / КЖ DP / SAQ QOL		Общий балл SAQ SAQ summary score	
	n	Median (Q ₁ ; Q ₃)	n	Median (Q ₁ ; Q ₃)	n	Median (Q ₁ ; Q ₃)	n	Median (Q ₁ ; Q ₃)	n	Median (Q ₁ ; Q ₃)	p	p
Мужчины Males	165	44,4 (35,6; 55,6)	161	50 (25; 50)	162	60 (40; 90)	165	75 (62,5; 82,5)	165	41,7 (25; 50)	0,001	48,3 (37,2; 62)
Женщины females	75	40 (31,1; 48,9)	73	50 (25; 75)	73	60 (40; 80)	75	67,5 (55; 83,8)	75	33,3 (16,7; 41,7)	0,069	41,1 (33; 52,2)
				Возраст, лет / Age, years								
< 55	29	46,7 (42,2; 57,8)	27	50 (50; 50)	27	60 (40; 80)	29	76,3 (71,3; 85)	29	50 (25; 66,7)		61,5 (45,6; 67,2)
55-64	84	44,4 (35,6; 53,3)	82	50 (25; 50)	82	60 (40; 80)	84	71,3 (61,3; 81,3)	84	41,7 (25; 50)	0,204	46,2 (37,3; 56,6)
> 64	127	40 (28,9; 51,1)	125	50 (25; 75)	126	60 (40; 80)	127	71,3 (56,3; 82,5)	127	33,3 (25; 50)		44,6 (33,2; 55)
				Трудовая занятость / Employment								
Не работает Not working	188	42,2 (31,1; 53,3)	184	50 (25; 75)	185	60 (40; 80)	188	71,3 (61,3; 81,9)	188	33,3 (25; 50)	0,267	45,7 (35,6; 56,6)
Работает Working	52	43,3 (35,6; 57,8)	50	50 (25; 50)	50	60 (40; 80)	52	75 (60,6; 85)	52	41,7 (29,2; 54,2)		48 (33,2; 63,8)
				Населенность пункта проживания, тыс. / Number of inhabitants, thousands								
< 100	136	42,2 (31,1; 51,1)	131	50 (25; 50)	132	60 (40; 80)	136	74,4 (61,3; 81,9)	136	33,3 (25; 50)	0,673	45,5 (29,6; 56,9)
> 100	104	44,4 (35,6; 55,6)	103	50 (25; 75)	103	60 (40; 90)	104	71,3 (60,6; 85)	104	33,3 (25; 50)		47,9 (37,2; 60,6)
				Длительность заболевания, мес. / Duration of the disease, months								
Менее 1 года, ≤ 1 year	102	42,2 (33,3; 57,8)	99	50 (25; 75)	100	60 (40; 90)	102	75 (66,3; 85)	102	41,7 (25; 50)	0,264	47,6 (37,2; 61,5)
1 год и более, > 1 year	138	42,2 (33,3; 53,3)	135	50 (25; 50)	135	60 (40; 80)	138	69,4 (58,8; 81,3)	138	33,3 (25; 50)		46,1 (34,1; 55,4)
				Статус курения / Smoking status								
Не курят, No smoking	156	42,2 (31,1; 53,3)	153	50 (25; 50)	153	60 (40; 80)	156	73,1 (58,8; 84,4)	156	33,3 (25; 50)	0,004	46,1 (33,7; 55,2)
Курят, Smoking	84	44,4 (35,6; 53,3)	81	50 (50; 75)	82	60 (40; 90)	84	73,1 (64,4; 81,3)	84	41,7 (29,2; 58,3)		49,6 (36,8; 63)
				Ожирение, ИМТ > 30 кг/м ² / Obesity, BMI > 30 kg/m ²								
Нет No	162	44,4 (35,6; 55,6)	158	50 (25; 75)	159	60 (40; 90)	162	75 (61,3; 82,5)	162	41,7 (25; 50)	0,084	48,2 (36,9; 59,4)
Есть Yes	78	40 (31,1; 48,9)	76	50 (25; 50)	76	55 (35; 80)	78	71,3 (61,3; 83,8)	78	33,3 (25; 50)		41,6 (32,6; 55,4)
				Наличие сопутствующей патологии / Comorbidity								
Да Yes	149	42,2 (31,1; 53,3)	147	50 (25; 50)	147	60 (40; 80)	149	73,8 (61,3; 82,5)	149	33,3 (25; 50)	0,583	45,7 (35; 56,3)
Нет No	91	44,4 (35,6; 55,6)	87	50 (25; 75)	88	65 (40; 90)	91	71,3 (61,3; 83,8)	91	33,3 (25; 50)		48 (36,9; 61,1)

Примечание: ОФН - ограничение физических нагрузок, СС - стабильность приступов стенокардии, ЧПС - частота приступов стенокардии, УЛ - удовлетворенность лечением, ОБ/КЖ - отношение к болезни, ИМТ - индекс массы тела, * - при сравнении применяли параметрические критерии - t-Стьюдента для двух групп или ANOVA для трех групп, для остальных сравнений непараметрический критерий Манна - Уитни для двух групп или критерий Краскела - Уоллиса для трех групп.
Note: PL - physical limitation, AS - angina stability, AF - attack frequency, TS - treatment satisfaction, DP - disease perception, parametric criteria - t-Student for two groups or ANOVA for three groups were applied; for other comparisons, the Mann-Whitney parameter for two groups or the Kruskal-Wallis criterion for three groups was applied.

здоровья: возраст 65 лет и старше (ОШ = 1,973; 95% ДИ ОШ 1,050–3,706; $p = 0,035$), и проживание в населенном пункте с населением менее 100 тыс. человек (ОШ = 2,213; 95% ДИ = 1,236–3,962; $p = 0,008$). AUC моделей составили 0,65; 0,72 и 0,66 соответственно.

Обсуждение

Пациенты с тяжелой и быстро прогрессирующей ИБС представляют наиболее сложную группу, характеризующуюся выраженными симптомами сердечной недостаточности, нарушениями повседневной активности и существенным ухудшением качества жизни, а также неблагоприятным прогнозом без соответствующего хирургического лечения [2, 3, 11]. Для улучшения эффективности операции по реваскуляризации миокарда представляется актуальным изучение качества жизни данной популяции пациентов до операции и учет факторов, которые в большей степени связаны с его нарушением и определяют послеоперационный прогноз [7, 8, 16–18].

Нами проведен комплексный анализ показателей качества жизни в группе 240 пациентов с тяжелой ИБС, имеющих показания для АКШ. Для изучения качества жизни нами использованы стандартизированные опросники оценки качества жизни – общий опросник SF-36 и специальный опросник для больных ИБС – SAQ. Продемонстрированы выраженные нарушения ролевого функционирования, свидетельствующие об ограничениях в повседневной деятельности и выполнении работы из-за физического и психологического состояния. Больше половины пациентов до операции имели плохое или очень плохое физическое и психологическое здоровье. Согласно данным специального опросника SAQ, наиболее выраженные нарушения показаны по доменам ограничений физических нагрузок и отношения к болезни / качества жизни. Отметим, что больше половины пациентов имели тяжелые или умеренные ограничения в выполнении физических нагрузок, испытывали еженедельную или ежедневную стенокардию и в целом имели плохое состояние здоровья.

Для изучения особенностей качества жизни выполнен анализ показателей в подгруппах пациентов. Этот анализ был проведен с учетом имеющихся опубликованных данных, направленных на изучение детерминант плохого качества жизни при ИБС и предикторов неблагоприятного прогноза после операции [7, 16–18].

Нами продемонстрировано, что у женщин и у пациентов старшего возраста показатели по обоим опросникам хуже, чем у мужчин и у пациентов < 55 лет. Установлено, что показатели качества жизни по большинству шкал опросника SF-36 хуже у пациентов с коморбидностью. Примечательно, что различия показателей по специальному опроснику SAQ не выявлены. Пациенты с ожирением имели более низкие показатели качества жизни по большинству шкал общего опросника, а также более выраженные ограничения физических нагрузок и низкий уровень состояния здоровья в целом по специальному опроснику. У пациентов с длительностью ИБС более года по сравнению с теми, у которых длительность заболевания менее года, существенные различия получены при применении специального опросника – у этих пациентов чаще были приступы стенокардии, хуже удовлетворенность лечением и в целом хуже состояние здоровья. При сравнении качества жизни по трудовой занятости у работающих пациентов показатели почти по всем шкалам

опросника SF-36 были выше, чем у неработающих. Интересно, что различий по специальному опроснику SAQ не установлено. Полученные результаты сходны с данными других исследований и обзоров [8, 15, 17].

Анализ качества жизни в подгруппах курящих пациентов и пациентов, не являющихся курильщиками, проведен с учетом установленных отличий по возрасту и полу – среди курильщиков больше мужчин и лиц старшего возраста. Между данными подгруппами не установлено значимых различий по большинству показателей. Однако обращает на себя внимание то, что показатели стабильности стенокардии и восприятия болезни по специальному опроснику SAQ хуже у некурящих пациентов. Эти данные противоречат ранее опубликованным [15] и, безусловно, требуют дополнительного анализа. Вероятно, полученные результаты можно объяснить тем, что в нашем исследовании определяли только статус курения на момент исследования, не учитывали стаж курения и факт того, было ли курение в прошлом.

У пациентов, проживающих в городах с населением менее 100 тыс. жителей, показатели по большинству шкал общего опросника SF-36 были хуже, чем у пациентов, проживающих в более крупных городах. По специальному опроснику SAQ нами установлены различия по домену частоты приступов стенокардии – приступы отмечались чаще у пациентов в городах с малочисленным населением. Эти данные получены впервые в отечественной выборке пациентов и заслуживают особого внимания, так как актуализируют социальные вопросы, связанные с удовлетворенностью медицинской помощью пациентов с ИБС в небольших городах и населенных пунктах нашей страны.

Анализируя полученные результаты, отметим, что, вероятно, такие факторы, как трудовой статус, место проживания и наличие / отсутствие сопутствующей патологии в основном оказывают влияние на общие аспекты качества жизни и в меньшей степени на специфические компоненты, связанные с течением ИБС. Напротив, длительность заболевания и ожирение являются теми специфическими клиническими детерминантами, которые в большей степени влияют на качество жизни больного ИБС и его восприятие болезни и в меньшей степени отражаются на общих аспектах жизни пациента.

Для выявления демографических и медико-социальных факторов, ассоциированных с плохим качеством жизни / состоянием здоровья до АКШ, был выполнен логистический регрессионный анализ. Независимыми предикторами плохого качества жизни по SAQ у больных ИБС является женский пол, ожирение и длительное течение заболевания. Независимые предикторы плохого физического здоровья – возраст 65 лет и старше, ожирение и длительное течение заболевания, плохого психического здоровья – возраст 65 лет и старше и проживание в городах с населением менее 100 тыс. жителей. Значения AUC, которые составили соответственно 0,65; 0,72 и 0,66, являлись невысокими, что обусловило ограниченное использование моделей, построенных в исследовании, лишь для выявления факторов, статистически значимо влияющих на плохое качество жизни / состояние здоровья пациентов.

Подчеркнем, что установленные нами предикторы плохого качества жизни и состояния здоровья у больных ИБС до операции (женский пол, пожилой возраст, ожирение, длительный стаж заболевания) являются, по дан-

ным других исследований, независимыми предикторами неблагоприятного прогноза в послеоперационный период [17, 18]. Это обстоятельство актуализирует полученные результаты в отношении дальнейшего изучения динамики качества жизни в послеоперационном периоде, а также анализа исходов хирургического лечения и предикторов плохого эффекта операции. В соответствии с полученными результатами, определенная осторожность, взвешенная оценка пользы и рисков операции, своевременная профилактика послеоперационных осложнений необходимы, в первую очередь, у пациентов женского пола, пожилого возраста, имеющих большой стаж ИБС, и у пациентов с ожирением.

К ограничениям данного исследования можно отнести относительно низкую точность полученных многофакторных моделей и отсутствие валидации моделей на другой выборке. Вместе с тем отметим, что разработка прогностических моделей не являлась основной целью нашего исследования и, учитывая многообразие и коллинеарность факторов, оказывающих влияние на качество жизни и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, вызывает сомнение возможность ее реализации.

Важным преимуществом нашего исследования является комбинированное использование общего и специального опросников, так как это позволило комплексно подойти к анализу как общих, так и специфических, связанных с заболеванием аспектов качества жизни у больных ИБС до АКШ. Другим преимуществом нашего исследования является включение в перечень анализируемых факторов такого показателя, как населенность места проживания. Это стало возможно ввиду того, что пациенты поступали на лечение в соответствии с квотами на высокотехнологичную медицинскую помощь из разных регионов Российской Федерации. Причем больше половины выборки составля-

ли пациенты из городов с населением менее 100 тыс. жителей. Полученные данные имеют социальное значение и могут быть использованы в дальнейшем для обоснования программ реабилитации пациентов ИБС после АКШ независимо от места проживания.

Таким образом, полученные данные о качестве жизни больных ИБС до АКШ и предикторах его существенного снижения могут быть полезны при дальнейшем изучении изменений качества жизни у пациентов в разные сроки после операции и могут способствовать реализации принципа пациент-ориентированности медицинской помощи на дооперационном и послеоперационном этапах лечения.

Заключение

Выполнена комплексная оценка качества жизни больных ИБС перед проведением АКШ с использованием общего и специального опросников. Больные ИБС характеризовались выраженными нарушениями качества жизни, проявляющимися в большей степени в ограничениях в повседневной жизни и работе из-за физического и психологического состояния. Большинство пациентов (58%) имели плохое состояние здоровья по общему баллу опросника SAQ.

Среди больных ИБС определены подгруппы пациентов, у которых показатели качества жизни хуже, – женщины, пациенты старшего возраста, с длительным течением ИБС, ожирением, отягощенным коморбидным фоном, неработающие, проживающие в малонаселенных городах.

Независимые факторы, ассоциированные с плохим качеством жизни и состоянием здоровья у пациентов ИБС до АКШ, – женский пол, возраст 65 лет и старше, ожирение, длительное течение заболевания и проживание в малонаселенных пунктах.

Литература / References

- WHO (World Health Organization). 2020. The top 10 causes of death. Geneva: WHO. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (23.11.2023).
- Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. Stable ischemic heart disease. Clinical recommendations 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Taghadosi M., Aliakbarzade Z., Reza H. Quality of life in patients with ischemic heart disease. *J. Nurs Midwifery Sci*. 2014;1(1):19–26. DOI: 10.18869/acadpub.jnms.1.1.19.
- Muhammad I., He H.G., Kowitlawakul Y., Wang W. Narrative review of health-related quality of life and its predictors among patients with coronary heart disease: Quality of life in coronary disease. *Int. J. Nurs. Pract*. 2016;22(1):4–14. DOI: 10.1111/ijn.12356.
- Rieckmann N., Neumann K., Feger S., Ibes P., Napp A., Preuß D. et al. Health – related quality of life, angina type and coronary artery disease in patients with stable chest pain. *Health Qual. Life Outcomes*. 2020;18(1):140. DOI: 10.1186/s12955-020-01312-4.
- Погосова Н.В., Юферева Ю.М., Соколова О.Ю. Качество жизни больных тремя формами ишемической болезни сердца: состояние проблемы, методы оценки, взаимосвязь с психологическим статусом и прогностическое значение. *Профилактическая Медицина*. 2015;(6):97–104. Pogosova N.V., Yufereva Yu.M., Sokolova O.Yu. Quality of life in patients with three forms of ischemic heart disease: state of the art, methods for assessment, association with psychological status and prognostic value. *Prophylactic Medicine*. 2015;(6):97–104. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed201518697-104.
- Gutama F., Barliana M.I., Puspitasari I.M. Factors associated with health-related quality of life in patients with coronary heart disease. *Pharmacia*. 2022;69(3):771–777. DOI: 10.3897/pharmacia.69.e87279.
- Frøjd L.A., Munkhaugen J., Papageorgiou C., Sverre E., Moum T., Dammen T. Predictors of health-related quality of life in outpatients with coronary heart disease. *Front. Psychol*. 2023;14:1119093. DOI: 10.3389/fpsyg.2023.1119093.
- Patel K.K. Improving symptoms and quality of life in stable coronary artery disease: an evolving paradigm. *Circulation*. 2022;145(17):1308–1311. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059482.
- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Böck M. et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- Virani S.S., Newby L.K., Arnold S.V., Bittner V., Brewer L.C., Demeter S.H. et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association /American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;148(9):e9–e119. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001168.
- Бокерия Л.А., Никонов С.Ф., Бенделиани Н.Г., Чеишвили З.М., Крымов К.В. и др. Эффективность и влияние многофакторного подхода к лечению больных ишемической болезнью сердца после изолированного коронарного шунтирования и его сочетания с геометрической реконструкцией левого желудочка на качество жизни и потребность в госпитализациях (результаты 12-месячного рандомизированного клинического исследования). *Анналы аритмологии*. 2011;4:43–54. Bokeria L.A., Nikonov S.F., Bendeliani N.G., Cheishvili Z.M., Krymov K.V. et al. Efficacy and impact of a multifactorial approach for treatment of patients with coronary heart disease after isolated coronary bypass and its combination with geometric left ventricular reconstruction on quality of life and need for hospitalizations (results of a 12-month randomized clinical trial). *Annals of Arrhythmology*. 2011;4:43–54. (In Russ.). URL: https://arrhythmology.pro/files/pdf/aa_4_2011_043-053_0.pdf (23.11.2023).

13. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в кардиохирургии. В кн.: Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 4-е изд., перераб. и доп.) / Под. ред. акад. РАН Ю.А. Шевченко. М.: Издательство Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова; 2021:241–256.
Novik A.A., Ionova T.I. Quality of Life Research in Cardiosurgery. In: Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for the Study of Quality of Life in Medicine. 4-th edition; edited by academic of Russian Academy of Sciences Yu.L. Shevchenko. Moscow: N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center Publishing House; 2021: 241–256.
14. Benzer W., Philippi A., Hoefler S., Friedrich O., Oldridge N. Health-related quality of life predicts unplanned rehospitalization following coronary revascularization. *Herz*. 2016;41(2):138–143. DOI: 10.1007/s00059-015-4351-y.
15. De Smedt D., Clays E., Annemans L., Doyle F., Kotseva K., Pajak A. et al. Health related quality of life in coronary patients and its association with their cardiovascular risk profile: Results from the EURO-ASPIRE III survey. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(2):898–903. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.053.
16. Дедов Д.В., Евтюхин И.Ю. Влияние аортокоронарного шунтирования на показатели качества жизни и прогноз больных ишемической болезнью сердца. *Врач*. 2021;32(8):79–82.
Dedov D.V., Evtyukhin I.Yu. Effect of coronary artery bypass grafting on quality of life and prognosis in ischemic heart disease patients. *Vrach*. 2021;32(8):79–82. (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2021-08-15.
17. Conradi A., Atherton J., Chowdhury E., Duong M., Schwarz N., Worthley S. et al. Health-Related Quality of Life (HRQoL) and the effect on outcome in patients presenting with coronary artery disease and treated with Percutaneous Coronary Intervention (PCI): Differences noted by sex and age. *J. Clin. Med.* 2022;11(17):5231. DOI: 10.3390/jcm11175231.
18. Assmann A.K., Assmann A., Wadenberg S., Kojcic B., Schaal N.K., Lichtenberg A. et al. The impact of socio-demographic factors on health-related quality of life after coronary artery bypass surgery. *Interdiscip. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2023;36(2):ivad014. DOI: 10.1093/icvts/ivad014.
20. Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R.M. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. RAND Corporation; 1995: MR-162-RC. [Electronic resource]. URL: https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR162.html (23.11.2023).
21. Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A., Deyo R.A., Prodzinski J., McDonnell M. et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995;25(2):333–341. DOI: 10.1016/0735-1097(94)00397-9.

Информация о вкладе авторов

Асадуллин И.Ш. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор данных, интерпретация данных, окончательное утверждение содержания статьи.

Шматов Д.В. – разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, окончательное утверждение содержания статьи.

Каменских М.С. – сбор данных, интерпретация данных, окончательное утверждение содержания статьи.

Филиппов А.А. – сбор данных, интерпретация данных, окончательное утверждение содержания статьи.

Ефремов С.М. – разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, окончательное утверждение содержания статьи.

Ионова Т.И. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста и окончательное утверждение содержания статьи.

Никитина Т.П. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, анализ данных, участие в интерпретации данных, написание текста, оформление и редактирование статьи.

Information on author contributions

Asadullin I.S. – study concept and design, data collection and interpretation, final approval of the article content.

Shmatov D.V. – study concept and design, data interpretation, final approval of the content of the article.

Kamenskikh M.S. – data collection and interpretation, final approval of the content of the article.

Philippov A.A. – data collection and interpretation, final approval of the content of the article.

Efremov S.M. – study concept and design, data interpretation, final approval of the article content.

Ionova T.I. – study concept and design, data analysis and interpretation, text writing and final approval of the article content.

Nikitina T.P. – study concept and design, data analysis and interpretation, text writing, article design and editing.

Сведения об авторах

Асадуллин Ильшат Шамилович, сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение с кабинетом рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет. ORCID 0009-0003-0468-1675.

E-mail: ilshat-asadullin@yandex.ru.

Шматов Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по медицинской части (кардиохирургия), Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет. ORCID 0000-0002-1296-8161.

E-mail: dv.shmatov@gmail.com.

Каменских Максим Сергеевич, канд. мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением с кабинетом рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, врач сердечно-сосудистый хирург, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет. ORCID: 0000-0003-2267-2580.

E-mail: kamen-maksim@yandex.ru.

Филиппов Алексей Александрович, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение с кабинетом рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет. ORCID 0000-0002-3338-9855.

E-mail: kaptain_alex@mail.ru.

Information about the authors

Ilshat S. Asadullin, Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department with the X-ray Endovascular Diagnostic and Treatment Room, Saint-Petersburg State University Hospital. ORCID 0009-0003-0468-1675.

E-mail: ilshat-asadullin@yandex.ru.

Dmitry V. Shmatov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Medical Affairs (Cardiac Surgery), Saint-Petersburg State University Hospital. ORCID:0000-0002-1296-8161

E-mail: dv.shmatov@gmail.com.

Maxim S. Kamenskikh, Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiac Surgery Department with the X-ray Endovascular Diagnostic and Treatment Room, Cardiovascular Surgeon, Saint-Petersburg State University Hospital. ORCID: 0000-0003-2267-2580.

E-mail: kamen-maksim@yandex.ru.

Alexey A. Philippov, Cand. Sci. (Med.), Cardiac Surgeon, Department with the X-ray Endovascular Diagnostic and Treatment Room, Saint-Petersburg State University Hospital. ORCID 0000-0002-3338-9855.

E-mail: kaptain_alex@mail.ru.

Sergey M. Efremov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Activities, Saint-Petersburg State University Hospital. ORCID 0000-0001-5581-9169.

E-mail: sergefremov@mail.ru.

Ефремов Сергей Михайлович, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной деятельности, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет. ORCID 0000-0001-5581-9169.

E-mail: sergefremov@mail.ru.

Ионова Татьяна Ивановна, д-р биол. наук, профессор, руководитель отдела мониторинга качества жизни, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет. ORCID 0000-0002-9431-5286.

E-mail: tation16@gmail.com.

Никитина Татьяна Павловна, канд. мед. наук, врач-методист, отдел мониторинга качества жизни, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет. ORCID 0000-0002-8279-8129.

E-mail: tnikitina_74@mail.ru.

 **Никитина Татьяна Павловна**, e-mail: tnikitina_74@mail.ru.

Tatiana I. Ionova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Quality of Life Monitoring, Saint-Petersburg State University Hospital. ORCID 0000-0002-9431-5286.

E-mail: tation16@gmail.com.

Tatiana P. Nikitina, Cand. Sci. (Med.), Public Health Specialist, Department of Quality of Life Monitoring, Saint-Petersburg State University Hospital. ORCID 0000-0002-8279-8129.

E-mail: tnikitina_74@mail.ru.

 **Tatiana P. Nikitina**, e-mail: tnikitina_74@mail.ru.

Received September 7, 2023

Поступила 07.09.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-222-230>
УДК 616.132-007.271-032-089.819.843:616.126.56-031-77

Интрааортальное окутывание против окутывания дакроновым протезом при выполнении модифицированной операции Росса у взрослых: ретроспективное одноцентровое исследование

И.И. Чернов¹, С.Т. Энгиноев^{1,2}, А.А. Зеньков¹, С.С. Екимов¹, А.Б. Гамзаев^{3,4}

¹ Федеральное государственное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации», 414011, Российская Федерация, Астрахань, ул. Покровская роща, 4

² Астраханский государственный медицинский университет *Министерства здравоохранения Российской Федерации*, 414000, Российская Федерация, Астрахань, ул. Бакинская, 121

³ Приволжский исследовательский медицинский университет *Министерства здравоохранения Российской Федерации*, 603005, Российская Федерация, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

⁴ Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева, 603950, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 209

Аннотация

В исследованиях было показано, что процедура Росса дает отличные отдаленные результаты. Тем не менее, легочные аутоотрансплантаты остаются подверженными риску дилатации в долгосрочной перспективе, поэтому были разработаны методики: внутриаортальная имплантация (ВАИ) и внутридакроновая имплантация (ВДИ). В настоящее время в литературе нет прямого сравнения этих двух методик.

Цель исследования: сравнение непосредственных и среднесрочных результатов при выполнении различных модифицированных методик операции Росса.

Материал и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование были включены 43 пациента (ВАИ: 22; ВДИ: 21) в возрасте 18 лет и старше с патологией аортального клапана (АК), перенесших модифицированные операции Росса с января 2014 по декабрь 2019 гг., выполненные одним хирургом. Основными конечными точками были: госпитальная летальность, послеоперационные градиенты давления на АК, время ишемии миокарда и искусственного кровообращения, послеоперационные осложнения (рестернотомия по поводу кровотечения, периоперационный инфаркт миокарда, инсульт, стерильная инфекция, нарушение проводимости, потребовавшее имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС), острая почечная недостаточность, потребовавшая гемодиализа) и среднесрочные результаты (общая выживаемость, отсутствие повторных операций, отсутствие дилатации аорты более 5 см). Медиана периода наблюдения составила 23 (12–68) мес.

Результаты. Основным показанием к операции была аортальная недостаточность у 32 пациентов (74,4%). Двусторчатый АК диагностирован у 29 (67,4%) больных. Мужчин было 33 (76,7%), средний возраст больных составил $40 \pm 11,7$ лет. Летальных исходов в обеих группах не было. Пиковый и средний градиенты на АК были значительно ниже в группе ВАИ, чем в группе ВДИ (6 [4–8] и 4 [3–5] против 8 [7–11] и 7 [5–9] мм рт. ст., $p = 0,04$). Не было статистически значимой разницы и в частоте послеоперационных осложнений. Также не было статистически значимой разницы между группами в пятилетней общей выживаемости, отсутствии повторных операций и дилатации восходящей аорты ≥ 5 см.

Выводы. Обе методики, включая интрааортальное окутывание и окутывание дакроновым протезом, обеспечивают отличные непосредственные и среднесрочные результаты с точки зрения общей выживаемости, свободы от повторной операции и отсутствия дилатации аорты.

Ключевые слова:	модифицированная операция Росса, процедура Росса, аортальный стеноз, аортальная регургитация.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование не имело спонсорской поддержки.

Энгиноев Сослан Тайсумович, e-mail: Soslan.Enginoev@gmail.com.

Соответствие принципам этики:	исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г.
Для цитирования:	Чернов И.И., Энгиноев С.Т., Зеньков А.А., Екимов С.С., Гамзаев А.Б. Интрааортальное окутывание против окутывания дакроновым протезом при выполнении модифицированной операции Росса у взрослых: ретроспективное одноцентровое исследование. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):222–230. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-222-230 .

Autologous inclusion technique versus Dacron inclusion technique in modified Ross surgery in adults: a retrospective single-center study

Igor I. Chernov¹, Soslan T. Enginoev^{1, 2}, Aliaksandr A.Zinkou¹, Sergey S. Ekimov¹, Alishir B.Gamzaev³

¹ Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, 4, Pokrovskaya rosha str., Astrakhan, 414011, Russian Federation

² Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia Federation

³ Privolzhsky Research Medical University, 10/1, Minin and Pozharsky squ., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

⁴ Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician B.A. Koroleva, 209, Vaneeva str., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

Abstract

The Ross procedure has been shown to have excellent long-term outcomes. However, pulmonary autografts remain at risk of dilation in the long-term period. Therefore, the autologous inclusion technique (AIT) and the Dacron inclusion technique (DIT) have been developed. No direct comparison up to date has been reported of these two techniques.

Aim: To compare immediate and medium-term results performing various modified techniques of the Ross operation.

Material and Methods. The following retrospective study included 43 patients (AIT: 22; DIT: 21) aged 18 years and older with an aortic valve (AV) pathology who underwent modified Ross procedures (AIT and DIT) from January 2014 to December 2019, performed by a single surgeon. The main endpoints were: in-hospital mortality, postoperative AV pressure gradients, time of myocardial ischemia and cardiopulmonary bypass, postoperative complications (resterotomy due to bleeding, perioperative myocardial infarction, stroke, sternal infection, conduction disorder requiring implantation of a permanent pacemaker, acute renal failure requiring hemodialysis) and mid-term outcomes (freedom from reoperation, freedom from aortic dilatation ≥ 5 cm). The median follow-up period was 23 (12–68) months.

Results. The main indication for surgery was aortic regurgitation in 32 patients (74.4%). Bicuspid aortic valve was diagnosed in 29 (67.4%) patients. There were 33 (76.7%) males with an average age of 40 ± 11.7 years. There were no lethal outcomes in both groups. There was also no significant difference in postoperative complications. The peak and mean gradients on the AV were significantly lower in the AIT group than in the DIT group (6 and 4 mmHg vs 8 and 7 mmHg, $p = 0.04$). Five-year overall survival, freedom from reoperation on AV and PV, and freedom from dilatation of the ascending aorta ≥ 5 cm after modified Ross operation were 97.4%, 100%, and 100%, respectively. There was no statistically significant difference between groups in terms of overall survival ($p = 0.66$).

Conclusion. Both techniques, autologous inclusion and Dacron inclusion, provide excellent immediate and mid-term outcomes in terms of overall survival, freedom from reoperation and freedom from aortic dilatation

Keywords:	modified Ross operation, Ross procedure, aortic stenosis, aortic regurgitation.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was not sponsored.
Adherence to ethical standards:	the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical principles for conducting scientific medical research involving humans" as amended in 2013.

For citation:

Chernov I.I., Enginoyev S.T., Zinkou A.A., Ekimov S.S., Gamzaev A.B. Autologous inclusion technique versus Dacron inclusion technique in modified Ross surgery in adults: a retrospective single-center study. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(4):222–230. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-222-230>.

Введение

Протезирование аортального клапана (ПАК) у симптоматических больных с тяжелым поражением клапана является «золотым стандартом» [1]. Тем не менее, варианты ПАК, доступные для пациентов молодого и среднего возраста, остаются ограниченными, поскольку биопротезы и механические клапаны имеют свои ограничения, особенно с точки зрения выживаемости. Впервые протезирование аортального (АК) и митрального клапана легочным аутографтом было предложено в 1967 г. D. Ross [2].

За последние десятилетия процедура Росса зарекомендовала себя как оптимальная альтернатива, способная обеспечить отличные результаты с точки зрения выживаемости и гемодинамические показатели, сравнимые с таковыми у пациентов с нормальным АК [3, 4]. Процедура Росса имеет лучшую выживаемость, чем гомографты, механические и биологические протезы [5, 6]. Тем не менее, одним из признанных осложнений и проблем, связанных с этой процедурой, остается дилатация легочного аллотрансплантата в отдаленном периоде, что является одним из основных показаний к повторной операции [7–10]. Для решения данной проблемы за последние десятилетия было предложено множество технических модификаций операции Росса. Среди них есть внутриаортальная имплантация легочного аутотрансплантата (ВАИ) [11, 12], а также внутридакроновая имплантация (ВДИ) [13]. Однако, насколько нам известно, в литературе отсутствуют результаты сравнения этих двух методик.

Цель исследования: сравнить непосредственные и среднесрочные результаты ВАИ и ВДИ при выполнении модифицированной операции Росса у взрослых пациентов.

Материал и методы

Популяция и дизайн исследования

В ретроспективное исследование были включены 43 пациента в возрасте 18 лет и старше с патологией АК, которым в период с января 2014 по декабрь 2019 г. были выполнены модифицированные методики операции Росса (ВАИ и ВДИ) одним хирургом в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Астрахань). Всем пациентам осуществлялась эхокардиографическая оценка АК в нашем учреждении до, во время и после операции, а также перед выпиской из стационара. Кроме того, пациентам старше 35 лет перед операцией проводилась коронароангиография. Данные были собраны ретроспективно как часть нашей базы данных, включая подробную информацию о демографических данных пациентов; исходные клинические характеристики, эхокардиографические и гемодинамические параметры, интраоперационные переменные и послеоперационные исходы. Это исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (в редакции 2013 г.).

Исследуемые группы

Все больные были разделены на 2 группы: I группа ($n = 22$) – больные, перенесшие ВАИ, II группа ($n = 21$) – больные, перенесшие ВДИ. Выбор методики осуществлялся оперирующим хирургом интраоперационно.

Конечные точки

Основными конечными точками были: госпитальная летальность и среднесрочные результаты (общая выживаемость, свобода от реоперации, свобода от дилатации аорты 5 см и более). Вторичными конечными точками были: послеоперационные градиенты давления на АК, время ишемии миокарда и искусственного кровообращения, послеоперационные осложнения (рестернотомия по поводу кровотечения, периоперационный инфаркт миокарда, инсульт, стерильная инфекция, нарушение проводимости, потребовавшее имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС), острая почечная недостаточность, потребовавшая гемодиализа).

Хирургическая техника

Основным доступом при выполнении модифицированной операции Росса была срединная стернотомия в условиях искусственного кровообращения и фармакологической кристаллоидной кардиоopleгии. Подключали аппарат искусственного кровообращения по схеме «восходящая аорта – полые вены». В качестве кардиоopleгического раствора во всех случаях использовали раствор «Кустодиол», доставляемый антеградно через корень аорты, а при аортальной регургитации (АР) – через устья коронарных артерий однократно в объеме 2000–3000 мл. Во всех случаях выполняли полное замещение корня аорты.

Имплантация легочного аутографта осуществлялась при дилатации аорты в собственную аорту, в других случаях в дакроновый протез. Для реконструкции выводного тракта правого желудочка использовали свежеприготовленный легочный гомографт (Санкт-Петербургский банк гомографтов, Санкт-Петербург, Россия). После окончания искусственного кровообращения проводили контрольное чреспищеводное ультразвуковое исследование для оценки функции миокарда и клапанов, гемодинамики на аутографте в аортальной позиции и гомографте в выводном отделе правого желудочка. Более подробно данные методики были описаны в нашей предыдущей статье [12].

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов программ IBM SPSS STATISTICS 26 (Чикаго, Иллинойс, США) и Jamovi (версия 1.6.9).

Проверка нормальности распределения количественных показателей проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели с близким к нормальному распределением описывали средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$), при

отсутствии нормального распределения – медианой и межквартильным диапазоном ($Me [Q_1-Q_3]$). При сравнении связанных количественных показателей (градиенты давления до и после операции Росса) с распределением, отличным от нормального, использовался критерий Уилкоксона. Нормально распределенные количественные показатели в двух независимых группах сравнивали с помощью t -критерия Стьюдента, при отсутствии нормального распределения для сравнения использовали критерий Манна – Уитни. Для сравнения категориальных показателей (частот встречаемости) в двух независимых группах использовались χ^2 критерий Пирсона или точный критерий Фишера.

Динамику наступления неблагоприятных клинических событий (дилатация аорты ≥ 5 см, повторная операция) оценивали по методу Каплана – Мейера, а статистическая значимость межгрупповых различий в динамике наступления неблагоприятных клинических событий проверялась по лог-ранговому критерию. Пороговый уровень статистической значимости при проверке гипотез составил $p = 0,05$.

Результаты

Базовая характеристика

В общей сложности 43 пациентам была выполнена модифицированная процедура Росса. Среди больных было 33 (76,7%) мужчины. Средний возраст пациентов составил $40 \pm 11,7$ лет, минимальный возраст – 18 лет, максимальный – 62 года. Наиболее частой причиной дисфункции АК была АР – 32 (74,4%) случая. Инфекционный эндокардит как причина патологии АК диагностирован у 13 (30,2%) больных. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 3–4 функционального класса (ФК) по NYHA имела место у 7 (16,3%) больных. Двустворчатый АК диагностирован у 29 (67,4%) пациентов. Медиана периода наблюдения составила 23 (12–68) мес. Демографические и дооперационные клинические характеристики статистически значимо не различались в обеих группах, за исключением размеров синусов Вальсальвы, которые были значительно шире в I группе (БАИ), чем во II группе (ВДИ) ($37,8 \pm 3,5$ против $34,8 \pm 4,5$ мм, $p = 0,02$), таблица 1.

Таблица 1. Дооперационная характеристика пациентов

Table 1. Preoperative characteristics of patients

Параметры Parameters	Все пациенты, $n = 43$ All study patients, $n = 43$	Интрааортальное окутывание (БАИ), $n = 22$ Autologous inclusion technique (AIT), $n = 22$	Окутывание дакроновым протезом (ВДИ), $n = 21$ Dacron inclusion technique (DIT), $n = 21$	p
Возраст, лет ($M \pm SD$) Age, years	$40 \pm 11,7$	$42,0 \pm 13,3$	$38,0 \pm 9,6$	0,3
Мужчины, n (%) Males	33 (76,7)	17 (77,3)	16 (76,2)	0,9
Индекс массы тела, $кг/м^2$ ($M \pm SD$) Body mass index, kg/m^2	$26,8 \pm 4,7$	$26,0 \pm 4,5$	$27,7 \pm 4,8$	0,2
Площадь поверхности тела, $м^2$ ($M \pm SD$) Body surface area, m^2	$1,9 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	0,4
NYHA III–IV ФК, n (%) NYHA III–IV class	7 (16,3)	3 (13,6)	4 (19)	0,7
Сопутствующие заболевания, n (%) Comorbidities, n (%)				
ИБС CAD	2 (4,7)	2 (9,1)	0	0,4
ХОБЛ COPD	1 (2,3)	0	1 (4,8)	0,5
ФП AF	2 (4,7)	0	1 (4,8)	0,2
Периферические заболевания артерий Peripheral vascular disease	2 (4,7)	1 (4,8)	1 (4,8)	1
Показания к хирургии, n (%) Surgery indication, n (%)				
Тяжелый аортальный стеноз Severe aortic stenosis	11 (25,6)	6 (27,6)	5 (23,8)	0,8
Тяжелая аортальная регургитация Severe aortic regurgitation	32 (74,4)	16 (72,4)	16 (76,2)	0,8
Инфекционный эндокардит Infective endocarditis	13 (30,2)	5 (22,7)	8 (38,1)	0,3
Эхокардиографические параметры Echocardiographic data				
ФВ ЛЖ, % ($M \pm SD$) LVEF, %	$57,6 \pm 7,5$	$56,6 \pm 7,7$	$58,5 \pm 7,4$	0,4
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. ($Me [Q_1-Q_3]$) Pulmonary systolic pressure, mmHg	30 (25–35)	32 (26–34)	33 (24–40)	0,9
Давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст., n (%) Pulmonary systolic pressure ≥ 25 mmHg	33 (76,7)	19 (86,4)	14 (66,7)	0,1
Размер синусов Вальсальвы ($M \pm SD$) Sinus of Valsalva, mm	$36 \pm 4,3$	$37,8 \pm 3,5$	$34,8 \pm 4,5$	0,02

Окончание табл. 1
End of table 1

Параметры Parameters	Все пациенты, <i>n</i> = 43 All study patients, <i>n</i> = 43	Интрааортальное окутывание (ВАИ), <i>n</i> = 22 Autologous inclusion technique (AIT), <i>n</i> = 22	Окутывание дакроновым протезом (ВДИ), <i>n</i> = 21 Dacron inclusion technique (DIT), <i>n</i> = 21	<i>p</i>
Размер проксимальной части восходящей аорты, мм (Me [Q ₁ –Q ₃]) Proximal ascending aorta, mm	38 (34–44)	40 (36–45)	35 (33–43)	0,1
Диаметр фиброзного кольца АК, мм (Me [Q ₁ –Q ₃]) Average annulus diameter, mm	24 (23–25)	24 (23–26)	24 (23–24)	0,2
Двухстворчатый АК, <i>n</i> (%) Bicuspid AV	29 (67,4)	16 (72,7)	13 (61,9)	0,5

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note: AF – atrial fibrillation, AV – aortic valve, CAD – coronary artery disease, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, NYHA – New York Heart Association, LVEF – left ventricle ejection fraction.

Интраоперационные характеристики

В группе ВАИ протезирование восходящей аорты чаще выполнялось по сравнению с группой ВДИ (22,7 против 0%, $p = 0,004$). Частота других сопутствующих кардиохирургических вмешательств достоверно не различалась между двумя группами, за исключением частоты протезирования восходящей аорты (табл. 2). Более того, время искусственного кровообращения статистически значимо не различалось между обеими группами (133 против 152 мин, $p = 0,1$). Однако время ишемии миокарда было значительно короче в группе ВАИ, чем в группе ВДИ (113 против 121 мин, $p = 0,04$). Медиана размера имплантированного легочного гомотрансплантата составляла 29 [28–29] мм в обеих группах (см. табл. 2).

Послеоперационные результаты

Данные по послеоперационным исходам представлены в таблице 3. Летальных исходов в обеих группах не было. Также не было статистически значимой разницы в частоте послеоперационных осложнений, таких как рестернотомия по поводу кровотечения, периоперационный инфаркт миокарда, инсульт, острая почечная недоста-

точность, стерильная инфекция и частота имплантации кардиостимулятора. Продолжительность пребывания в реанимации была статистически значимо больше в группе ВАИ, чем в группе ВДИ (30 против 24 ч, $p = 0,006$) (см. табл. 3).

Послеоперационные и среднесрочные эхокардиографические параметры

Пиковый и средний градиенты на АК в раннем послеоперационном периоде были статистически значимо ниже в группе ВАИ, чем в группе ВДИ (6 [4–8] и 4 [3–5] против 8 [7–11] и 7 [5–9] мм рт. ст., $p = 0,04$) (рис. 1). Но не было статистически значимой разницы в градиентах давления и в размерах аорты в среднесрочном периоде (табл. 4).

Среднесрочные результаты

Не было статистически значимой разницы в пятилетней общей выживаемости, свободе от реоперации и свободе от дилатации восходящей аорты ≥ 5 см после модифицированной операции Росса (97,4; 100 и 100% соответственно) (рис. 2, табл. 5). После выписки из клиники через 4 мес. от неизвестной причины умер один пациент из группы с ВДИ.

Таблица 2. Интраоперационные данные

Table 2. Intraoperative data

Параметры Parameters	Все пациенты, <i>n</i> = 43 All study patients, <i>n</i> = 43	Интрааортальное окутывание (ВАИ), <i>n</i> = 22 Autologous inclusion technique (AIT), <i>n</i> = 22	Окутывание дакроновым протезом (ВДИ), <i>n</i> = 21 Dacron inclusion technique (DIT), <i>n</i> = 21	<i>p</i>
Продолжительность, мин (Me [Q ₁ –Q ₃]) Durations, min				
Время операции Procedure time	240 (213–263)	240 (240–275)	230 (230–260)	0,7
Искусственного кровообращения Cardiopulmonary bypass	143 (129–160)	133 (123–152)	152 (136–163)	0,1
Ишемии миокарда Aortic cross clamp	116 (109–131)	113 (103–119)	121 (112–137)	0,04
Срединная стернотомия, <i>n</i> (%) Conventional sternotomy	41 (95,3)	22 (100)	19 (90,5)	0,2
Изолированное вмешательство, <i>n</i> (%) Isolated procedure	31 (76,7)	16 (72,7)	17 (81)	0,7
Комбинированные вмешательства, <i>n</i> (%) Concomitant procedures, <i>n</i> (%)				
Коронарное шунтирование Coronary artery bypass graft	3 (7)	2 (9,1)	1 (4,8)	0,9

Окончание табл. 2
End of table 2

Параметры Parameters	Все пациенты, $n = 43$ All study patients, $n = 43$	Интрааортальное окутывание (ВАИ), $n = 22$ Autologous inclusion technique (AIT), $n = 22$	Окутывание дакроновым протезом (ВДИ), $n = 21$ Dacron inclusion technique (DIT), $n = 21$	p
Протезирование восходящей аорты Replacement of ascending aorta	5 (11,6)	5 (22,7)	0	0,04
Хирургия митрального клапана Mitral valve surgery	3 (7)	0	3 (14,3)	0,1
Хирургия трикуспидального клапана Tricuspid valve surgery	2 (4,7)	0	2 (9,5)	0,2
Размер легочного гомографта, мм ($Me [Q_1-Q_3]$) Size of the pulmonary homograft, mm	29 (28–29)	29 (28–29)	29 (27–29)	0,8

Таблица 3. Постоперационные осложнения

Table 3. Postoperative complications

Параметры Parameters	Все пациенты, $n = 43$ All study patients, $n = 43$	Интрааортальное окутывание (ВАИ), $n = 22$ Autologous inclusion technique (AIT), $n = 22$	Окутывание дакроновым протезом (ВДИ), $n = 21$ Dacron inclusion technique (DIT), $n = 21$	p
Госпитальная летальность, % Operative mortality, %	0	0	0	
Реоперации по поводу кровотечения, n (%) Reoperation for bleeding, n (%)	0	0	0	
Периоперационный инфаркт миокарда, n (%) Myocardial infarction, n (%)	2 (4,7)	2 (9,1)	0	0,2
Имплантация ЭКС, n (%) Permanent pacemaker implantation, n (%)	2 (4,7)	0	2 (9,5)	0,2
Инсульт, n (%) Stroke, n (%)	1 (2,3)	1 (4,5)	0	0,9
Стерильная инфекция, n (%) Sternal wound infection, n (%)	0	0	0	
Острое почечное повреждение, n (%) Acute renal failure, n (%)	3 (7)	0	3 (14,3)	0,1
Время нахождения в реанимации, ч ($Me [Q_1-Q_3]$) Intensive care unit stay, hours ($Me [Q_1-Q_3]$)	21 (17–43)	30 (17–23)	24 (20–87)	0,006
Период госпитализации, дни, ($Me [Q_1-Q_3]$) Hospital stay, days, ($Me [Q_1-Q_3]$)	13 (10–15)	13 (9–14)	14 (11–15)	0,3

Таблица 4. Среднесрочные эхокардиографические параметры

Table 4. Mid-term echocardiographic parameters

Параметры Parameters	Все пациенты, $n = 43$ All study patients, $n = 43$	Интрааортальное окутывание (ВАИ), $n = 22$ Autologous inclusion technique (AIT), $n = 22$	Окутывание дакроновым протезом (ВДИ), $n = 21$ Dacron inclusion technique (DIT), $n = 21$	p
Размер синусов Вальсальвы, мм ($M \pm SD$) Sinus of Valsalva, mm ($M \pm SD$)	36,6 \pm 3,2	36,6 \pm 2,9	36,4 \pm 3,7	0,8
Размер проксимальной части восходящей аорты, мм ($Me [Q_1-Q_3]$) Proximal ascending aorta, mm ($Me [Q_1-Q_3]$)	36 (33–40)	37 (32–40)	35 (32–40)	0,8
ФВ ЛЖ, % ($M \pm SD$) LVEF, % ($M \pm SD$)	59,4 \pm 6,2	58,1 \pm 4,7	60,9 \pm 7,4	0,2
Пиковый градиент на АК, мм рт. ст. ($Me [Q_1-Q_3]$) Average peak pressure gradient, mmHg ($Me [Q_1-Q_3]$)	6 (4–7)	5 (4–6)	7 (6–9)	0,058
АР \geq 2-й степени, n (%) AR \geq 2 stage, n (%)	2 (4,6)	2 (9)	0	0,4

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, АР – аортальная регургитация.

Note: LVEF – left ventricle ejection fraction, AR – aortic regurgitation.

Таблица 5. Оставшиеся под наблюдением пациенты

Table 5. Number at risk

Месяцы Months	0	12	24	36	48	60
Внутриаортальная имплантация Autologous inclusion technique	22	20	14	11	8	7
Внутридакроновая имплантация Dacron inclusion technique	21	14	7	7	6	5

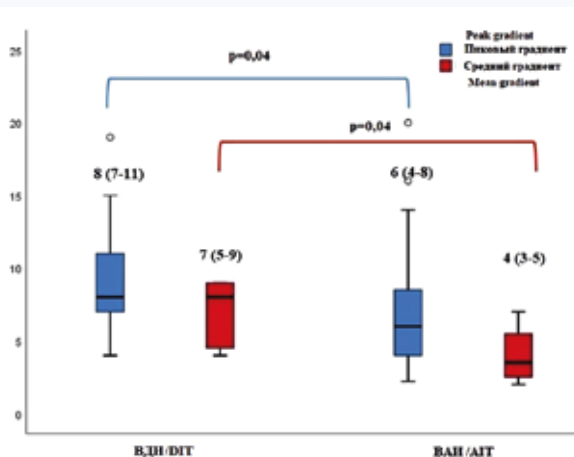


Рис. 1. Пиковый и средний градиенты на аортальном клапане после модифицированной операции Росса
Примечание: ВДИ – внутридакроновая имплантация, ВАИ – внутриаортальная имплантация.
Fig. 1. Peak and mean gradients on AV after modified Ross operation
Note: DIT – dacron inclusion technique, AIT – autologous inclusion technique, AV – aortic valve.

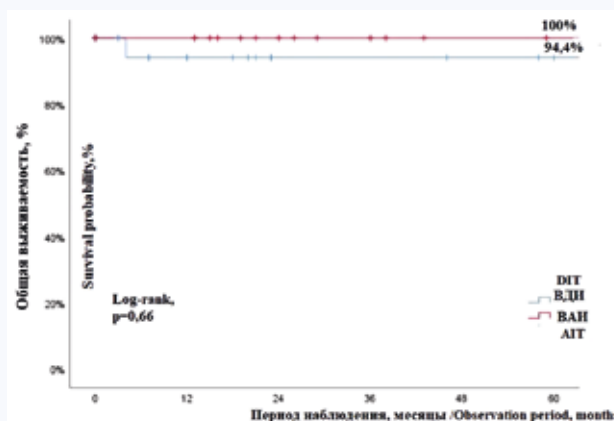


Рис. 2. Кривая Каплана – Мейера общей выживаемости
Примечание: ВДИ – внутридакроновая имплантация, ВАИ – внутриаортальная имплантация.
Fig. 2. Kaplan – Meier curves of clinical outcomes
Note: DIT – dacron inclusion technique, AIT – autologous inclusion technique.

Обсуждение

Процедура Росса представляет собой альтернативу замене АК механическим или биопротезным протезами. Было показано, что операция Росса обеспечивает превосходные отдаленные результаты с выживаемостью до 93–97% в опытных центрах [14, 15].

Недавно Б. Цароев и соавт. в своей статье показали, что 12-летняя выживаемость у взрослых пациентов после операции Росса составила 94,7% и была сопоставима с общей популяцией того же возраста и пола. А частота свободы от реоперации в течение 10 лет составила 89,1% [4], тем самым подтвердив долговечность данной операции.

Тем не менее, у взрослой популяции было обнаружено, что расширение легочного аутотрансплантата (в кольце, синусе и синусно-тубулярном соединении) является одной из основных причин повторной операции в отдаленном периоде [7–10]. Эти наблюдения привели к снижению использования процедуры Росса у взрослых. В предыдущих исследованиях сообщалось, что отсутствие дилатации аутотрансплантата составляет 43–48% в наблюдении от 5 до 10 лет [16].

Для устранения этого отдаленного осложнения в течение последних десятилетий были предложены многочисленные модификации процедуры Росса [11–13]. Все модификации были направлены на поддержку фиброзного кольца аутотрансплантата и синотубулярного соединения, для предотвращения дальнейшего расширения. F. Juthier и соавт. сообщили об исходах у 322 пациентов, перенесших операцию Росса с ВДИ, при этом

не было ни периоперационной смертности, ни расширения легочного аутотрансплантата при среднем периоде наблюдения $4 \pm 1,4$ года. Средний размер кольца аорты при выписке составил $23,3 \pm 2,6$ мм по сравнению с $24,0 \pm 1,9$ мм при последнем осмотре ($p = 0,08$) [17].

Аналогичные результаты были также получены F. Al Rashidi и соавт., которые сравнили результаты между традиционной процедурой Росса и модифицированной процедурой Росса с ВДИ [18]. За 4,5 года у больных, кому выполнялась ВДИ, достоверного увеличения аортального кольца не отмечено. Однако в традиционной группе Росса был отмечен значительно больший диаметр корня аорты по сравнению с ВДИ. В целом, несмотря на отсутствие долгосрочных данных, было показано, что ВДИ обеспечивает отличные непосредственные и среднесрочные результаты, предотвращая расширение нового корня и фиброзного кольца аорты. Тем не менее, были высказаны опасения по поводу ВДИ и цилиндрической формы дакроновой трубки. Действительно, синусовая часть аутотрансплантата необходима для обеспечения правильного функционирования створки. Таким образом, ВДИ потенциально может нарушать правильное функционирование створок АК в долгосрочной перспективе.

ВАИ – еще одна методика модифицированной процедуры Росса, разработанная для минимизации рецидивов регургитации в отдаленном периоде, предотвращения использования протезного материала в корне аорты. Как ВДИ, так и ВАИ показали отличные долгосрочные результаты. P.D. Skillington и соавт. сообщили об отдаленных результатах 201 пациента, перенесших ВАИ. Они обнаружили, что 20-летняя выживаемость составляет 97%,

а свобода от повторной операции — 96% в течение 18 лет [11]. Кроме того, было показано, что изменение диаметра корня аорты было минимальным на протяжении всего периода исследования с максимальным размером 34,3 мм в течение 15 лет. Авторы рекомендуют укреплять фиброзное кольцо диаметром ≥ 25 мм.

Несмотря на отличные результаты, этот метод не получил широкого распространения в основном из-за его технической сложности. Кроме того, у пациентов с большими различиями между размером корня аорты и легочного аутоотрансплантата может наблюдаться деформация легочного трансплантата во время операции [19].

Ограничения и новизна исследования

Насколько нам известно, в литературе еще не сообщалось о сравнении двух различных методик модифи-

цированной процедуры Росса. Это исследование представляет собой ретроспективный нерандомизированный анализ, выполненный одним опытным хирургом с более чем 200 операциями Росса, поэтому результаты могут быть трудно воспроизводимыми и обобщаемыми.

Выводы

Обе методики модифицированной процедуры Росса обеспечивают отличные непосредственные и среднесрочные результаты с точки зрения общей выживаемости, отсутствия повторных операций и отсутствия дилатации аорты. В группе с ВАИ пиковый и средний градиент на АК в раннем послеоперационном периоде оказались несколько меньше, чем в группе с ВДИ, однако в среднесрочном периоде не было статистически значимой разницы.

Литература / References

- Baumgartner H., Falk V, Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J. et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2017;38(36):2739–2791. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
- Ross D.N. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet (London, England)*. 1967;2(7523):956–958. DOI: 10.1016/S0140-6736(67)90794-5.
- El-Hamamsy I., Eryigit Z., Stevens L.-M., Sarang Z., George R., Clark L. et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9740):524–531. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60828-8.
- Tsarev B., Chernov I., Enginoev S., Mustaev M. Survival and freedom from reoperation after the Ross procedure in a Russian adult population: A single-center experience. *JTCVS Open*. 2022;10:140–147. DOI: 10.1016/j.xjon.2022.04.026.
- Gofus J., Fila P., Drabkova S., Zacek P., Ondrasek J., Nemecek P. et al. Ross procedure provides survival benefit over mechanical valve in adults: a propensity-matched nationwide analysis. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2022;61:1357–1365. DOI: 10.1093/ejcts/ezac013.
- El-Hamamsy I., Toyoda N., Itagaki S., Stelzer P., Varghese R., Williams E.E. et al. Propensity-matched comparison of the Ross procedure and prosthetic aortic valve replacement in adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;79:805–815. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.11.057.
- Brown J.W., Ruzmetov M., Rodefeld M.D., Mahomed Y., Turrentine M.W. Incidence of and risk factors for pulmonary autograft dilation after Ross aortic valve replacement. *Ann. Thorac. Surg.* 2007;83(5):1781–1789. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.12.066.
- Kouchoukos N.T., Masetti P., Nickerson N.J., Castner C.F., Shannon W.D., Dávila-Román V.G. The Ross procedure: long-term clinical and echocardiographic follow-up. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;78(3):773–781. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.033.
- David T.E., Omran A., Ivanov J., Armstrong S., de Sa M.P., Sonnenberg B. et al. Dilation of the pulmonary autograft after the Ross procedure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000;119(2):210–220. DOI: 10.1016/S0022-5223(00)70175-9.
- Чернов И.И., Энгиноев С.Т., Кондратьев Д.А., Зеньков А.А., Абдурахманов А.А., Тарасов Д.Г. Операция Дэвида после Росса: серия клинических случаев. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4767. Chernov I.I., Enginoev S.T., Kondrat'ev D.A., Zenkov A.A., Abdura-
- khmanov A.A., Tarasov D.G. The David procedure after the Ross operation: case series. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4767. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4767.
- Skillington P.D., Mokhles M.M., Takkenberg J.J.M., Larobina M., O'Keefe M., Wynne R. et al. The Ross procedure using autologous support of the pulmonary autograft: Techniques and late results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015;149(2 Suppl.):S46–S52. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.068.
- Чернов И.И., Энгиноев С.Т., Кондратьев Д.А., Козьмин Д.Ю., Деметская В.В., Алиев Э.Р. и др. Пятилетние результаты модифицированной операции Росса у взрослых: опыт одного центра. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2021;25(3):43–50. Chernov I.I., Enginoev S.T., Kondrat'ev D.A., Kozmin D.Yu., Demetskaya V.V., Aliev E.R. et al. Five-year outcomes of the modified Ross surgery in adults: experience from one center. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2021;25(3):43–50. (In Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2021-3-43-50.
- Carrel T., Kadner A. Long-term clinical and imaging follow-up after reinforced pulmonary autograft Ross procedure. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.* 2016;19(1):59–62. DOI: 10.1053/j.pcsu.2015.11.005.
- Mazine A., El-Hamamsy I., Verma S., Peterson M.D., Bonow R.O., Yacoub M.H. et al. Ross procedure in adults for cardiologists and cardiac surgeons: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(22):2761–2777. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2200.
- Flynn C.D., Bono J.H., De, Muston B., Rattan N., Tian D.H., Larobina M. et al. Systematic review and meta-analysis of long-term outcomes in adults undergoing the Ross procedure. *Ann. Cardiothorac. Surgery*. 2021;10(4):411–419. DOI: 10.21037/acs-2021-rp-30.
- Luciani G.B., Mazzucco A. Aortic root disease after the Ross procedure. *Curr. Opin. Cardiol.* 2006;21(5):555–560. DOI: 10.1097/01.hco.0000245742.93453.1d.
- Juthier F., Banfi C., Vincentelli A., Ennezat P.-V., Le Tourneau T., Pinçon C. et al. Modified Ross operation with reinforcement of the pulmonary autograft: Six-year results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010;139:1420–1423. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.01.032.
- Al Rashidi F., Bhat M., Höglund P., Meurling C., Roijer A., Koul B. The modified Ross operation using a Dacron prosthetic vascular jacket does prevent pulmonary autograft dilatation at 4.5-year follow-up. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2010;37(4):928–933. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.11.008.
- Chauvette V., Chamberland M.-È., El-Hamamsy I. A review of pulmonary autograft external support in the Ross procedure. *Expert Rev. Med. Devices*. 2019;16(11):981–988. DOI: 10.1080/17434440.2019.1685380.

Информация о вкладе авторов

Чернов И.И. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование.

Энгиноев С.Т. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка, написание текста.

Зеньков А.А. – написание текста, редактирование.

Екимов С.С. – сбор материала, написание текста.

Гамзаев А.Б. – редактирование статьи.

Information on author contributions

Chernov I.I. – research concept and design, text writing, editing.

Enginoev S.T. – study concept and design, the collection of material, statistical processing, text writing.

Zenzov A.A. – text writing, editing.

Ekimov S.S. – collecting material, writing a text.

Gamzaev A.B. – article editing.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Сведения об авторах

Чернов Игорь Иванович, канд. мед. наук, и. о. главного врача, заместитель главного врача по хирургии, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9924-5125.

E-mail: cherigor59@mail.ru.

Энгиноев Сослан Тайсумович, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 1, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, факультет последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8376-3104.

E-mail: soslan.engineoiev@gmail.com.

Зеньков Александр Александрович, д-р мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 1, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7119-2340.

E-mail: zenkov_al@rambler.ru.

Екимов Сергей Сергеевич, врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 1, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4834-7743.

E-mail: ekimov.sergey83@mail.ru.

Гамзаев Алишир Баги оглы, д-р мед. наук, профессор кафедры рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач сердечно-сосудистый хирург, Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева. ORCID 0000-0001-7617-9578.

E-mail: a.gamzaev@yandex.ru.

Энгиноев Сослан Тайсумович, e-mail: soslan.engineoiev@gmail.com.

Поступила 14.04.2023

Information about the authors

Igor I. Chernov, Cand. Sci. (Med.), acting Chief Physician, Deputy Chief Physician for Surgery, Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia. ORCID 0000-0002-9924-5125.

E-mail: cherigor59@mail.ru.

Soslan T. Enginoiev, Can. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon of the Cardiosurgical Department No. 1, Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia. ORCID 0000-0002-8376-3104.

E-mail: soslan.engineoiev@gmail.com.

Aliksandr A. Ziankov, Dr. Sci. (Med.), Head of Cardiac Surgery Department No. 1, Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia. ORCID 0000-0002-7119-2340.

E-mail: zenkov_al@rambler.ru.

Sergey S. Ekimov, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiosurgery No. 1, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia. ORCID 0000-0003-4834-7743.

E-mail: ekimov.sergey83@mail.ru.

Alishir B. Gamzaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Endovascular Diagnostics and Treatment, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Cardio-Vascular Surgeon, Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev. ORCID 0000-0001-7617-9578.

E-mail: a.gamzaev@yandex.ru.

Soslan T. Enginoiev, e-mail: soslan.engineoiev@gmail.com.

Received April 14, 2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-644>
УДК 616.8-009.18-036.82/.83-78:159.925.8:004.942

Выбор математической модели походки человека для применения в реабилитационных устройствах

В.В. Вороной, Д.П. Верховод

Новосибирский государственный технический университет,
630073, Российская Федерация, Новосибирск, пр-т К. Маркса, 20

Аннотация

В связи с прогрессированием заболеваний опорно-двигательного аппарата и роста количества травм позвоночника все большую актуальность приобретает применение многофункциональных реабилитационных комплексов отечественной разработки для функциональной терапии этих состояний.

Цель исследования: анализ существующих моделей походки человека и выбор модели, подходящей для оптимального конструкторского и инженерного решения мехатронного реабилитационного комплекса, воздействующего на нижние конечности человека.

Материал и методы. Проведен анализ существующих технических решений реабилитационных комплексов, краткий обзор основных подходов изучения походки человека, сделан выбор модели, приведено ее подробное описание для реализации в рамках разработки роботизированного реабилитационного комплекса функциональной терапии.

Результаты. В результате проведенных исследований были получены данные о положении ног в процессе походки, проведена визуализация процесса ходьбы для выявления недостатков выбранной модели. Выбранная модель реализована в экспериментальном образце реабилитационного комплекса.

Заключение. В дальнейшем необходимо доработать модель и провести сравнение с моделью, основанной на машинном обучении, и наиболее реалистичный вариант использовать в реабилитационных комплексах.

Ключевые слова:	математическая модель походки человека, реабилитация, функциональная терапия, восстановление двигательной активности.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Для цитирования:	Вороной В.В., Верховод Д.П. Выбор математической модели походки человека для применения в реабилитационных устройствах. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):231–235. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-644 .

Selection of human gait mathematical model for use in rehabilitation devices

Vadim V. Voronoy, Dmitriy P. Verhovod

Novosibirsk State Technical University,
20, Karla Marksa str., Novosibirsk, 630073, Russian Federation

Abstract

Due to musculoskeletal diseases progression and increase in spinal injuries, the use of domestically developed multifunctional rehabilitation complexes for functional therapy is becoming increasingly important.

Aim: To analyze existing human gait patterns and select a suitable model for choosing the optimal design and engineering solution for a mechatronic rehabilitation complex, affecting the lower limbs of a person.

Methodology and Research Methods. An analysis of existing technical solutions for rehabilitation complexes was carried out. Brief overview of the main approaches to studying human gait is provided. A model was selected; its detailed description is given for implementation for the robotic rehabilitation complex of functional therapy development.

Results. As a result of the study, data on the position of the legs during gait was obtained and visualization of the walking

✉ Вороной Вадим Владимирович, e-mail: voronoy@corp.nstu.ru.

process was carried out to identify the shortcomings for the selected model. The selected model is implemented in the experimental sample rehabilitation complex.

Conclusion. In the future, it is necessary to refine the model and compare it with a model based on machine learning, and use the most realistic option in rehabilitation complexes.

Keywords: mathematical model of human gait, rehabilitation, functional therapy, restoration of motor activity.
Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.
For citation: Voronoy V.V., Verhovod D.P. Selection of human gait mathematical model for use in rehabilitation devices. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(4):231–235. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-644>.

Введение

Высокие темпы развития современных медицинских технологий в мире требуют внедрения в российскую практику интеллектуального роботизированного оборудования, позволяющего вывести сферу здравоохранения на новый уровень. В связи с прогрессирующим заболеванием опорно-двигательного аппарата пациентов, ростом травм позвоночника приобретает все большую актуальность реабилитационное оборудование. Разработка роботизированного реабилитационного комплекса для функциональной терапии нижних конечностей – это, с одной стороны, импортозамещение зарекомендовавшей себя зарубежной техники, а с другой – существенное ее развитие и расширение функционала на основе новых уникальных инженерных и научных подходов.

Достаточно молодым направлением современной медицины является клинический анализ биомеханических параметров и исследование патологии походки с использованием биомеханических моделей. Важность оценки функционального состояния опорно-двигательного аппарата, несомненно, актуальна для травматологических, ортопедических и нейрохирургических больных. Однако в настоящее время методы автоматического анализа походки и движения не получили широкого распространения и практически не внедряются в клиническую практику в отечественных лечебных учреждениях. Часто оценка функции врачом субъективна. Согласно исследованиям в области клинического анализа походки с применением специализированного оборудования, полученные данные могут быть использованы на всех этапах лечебного процесса таких пациентов. Поэтому применение анализа движений человека в травматологии и ортопедии очень важно.

В настоящее время существует множество вариантов моделирования походки как робота, так и человека. Большинство существующих моделей разработаны для различной мультипликации и не подходят для применения в реабилитационных комплексах, так как траектории движения не настолько гладкие, а при практической реализации в реабилитационных комплексах важны траектории, описываемые математическими уравнениями хотя бы до второй производной. Кроме того, данные модели ориентированы на динамических персонажей, а в нашем случае пациенты с заболеваниями опорно-двигательного аппарата обладают малой подвижностью, и высокая плавность движений очень важна в реабилитационных целях. Также существующие модели не предоставляются в открытом доступе, а дорогостоящие лицензии на их использование ограничены для применения в медицинских целях.

Цель исследования: выбор подходящей модели для оптимального конструкторского и инженерного решения мехатронного реабилитационного комплекса, воздействующего на нижние конечности человека с возможностью их перемещения по траекториям, имитирующим ходьбу.

Материал и методы

Текущие исследования в области биомеханики показывают, что она может предложить огромный неиспользованный потенциал в биомеханическом моделировании и симуляции. Математическое моделирование походки человека исходит из биомеханической системы, и соответствующая математическая модель используется для описания характеристик опорно-двигательного аппарата человека. Этот анализ предоставляет пользователям неограниченный доступ ко всем параметрам модели. В сочетании с анализом движений человека пользователи будут стремиться выявить конкретные отклонения, указав параметры модели, которые приводят к лежащей в основе патологии. В процессе принятия решений пользователи хотят оценить наиболее вероятный результат после конкретного терапевтического вмешательства и отрегулировать эти параметры таким образом, чтобы кодировать физиологические изменения, возникающие в результате конкретного вмешательства. Эффективность этого подхода зависит от достоверности моделирования двигательных систем и физиологических процессов человека, а также от того, как протекают сами процессы, порождающие движение.

В [1] полагают, что терапевтический эффект обусловлен генерацией сигналов периферической нервной системы, сходных с возникающими при ходьбе. Соответственно, мехатронный комплекс должен как минимум ассистировать периферической нервной системе человека.

В настоящее время принято [2] разделять существующие комплексы на две категории (рис. 1):

- 1) концевые приводы (в оригинале «end effectors»), которые механически соединены со ступнями пациента [3];
- 2) экзоскелеты, которые жестко закреплены на бедрах и голени человека и обеспечивают перемещение конечностей [4, 5];

Схематически сравнение двух групп устройств показано на рисунке 1.

При выборе между представленными схемами авторы не располагали данными об эффективности возбуждения нервных окончаний конечностей и сравнении паттернов нейроактивности при различных механических воздействиях. Известны только сравнительные электромиографические данные при естественной и ассистивной ходьбе [6], и в последнее время выполнены

единичные работы [7], косвенным методом оценивающие нейроэффекты механостимуляции. Ориентируясь на сравнительные показатели возможностей их реализации и вероятных показателей удобства эксплуатации, а также учитывая габариты и массы комплексов, была выбрана общая кинематическая схема.

Далее выбор конструктивных решений приводов определяется требованиями к их кинематическим и динамическим параметрам: реализуемым траекториям движения конечностей, располагаемым скоростям и ускорениям. Из общих соображений [1] необходимо как минимум реалистичное воспроизведение паттерна ходьбы. Траектории и скорости движения ступней при ходьбе неоднократно изучены, например, в [8, 9, 18]. Нами ранее также были получены аналогичные данные, а также данные по кинематике ступней во время подъема и спуска по лестнице, перешагивания через препятствия. Эти виды локомоторной активности также должны ассистироваться комплексом. Дополнительное расширение диапазона перемещений и действующих усилий также может быть необходимо. Еще в [6] отмечались существенные различия при миелографическом анализе групп мышц нижних конечностей при использовании аппаратов Lokomat® (схема экзоскелета), Gait Trainer® (схема конечного привода) и при естественной ходьбе. При разработке нового реабилитационного комплекса необходимо адаптировать траектории движения ног с целью максимального приближения миелографического отклика к отклику при естественной ходьбе, что может потребовать значительного расширения диапазона перемещений. Современному уровню тренажеров соответствует, например, комплекс GEOL разработки REHA Technology [3].

Траектория шага жестко запрограммирована и регулируется только по длине и высоте, локомоторный паттерн показан на рисунке 2 (красная линия показывает траекторию центра стопы, синяя – угол поворота стопы в голеностопном суставе).

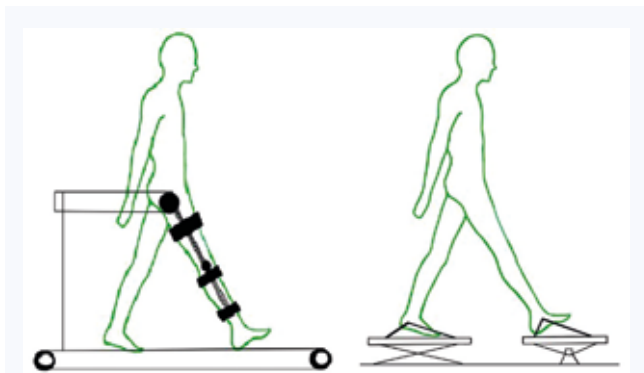


Рис. 1. Схематичное представление реабилитационных комплексов
Fig. 1. Schematic view of rehabilitation complexes

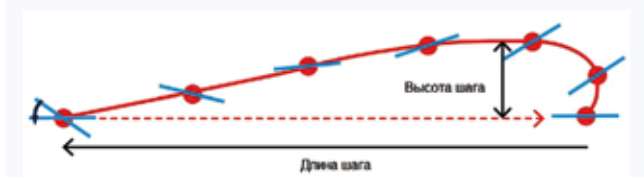


Рис. 2. Схема локомоторного паттерна
Fig. 2. Locomotor pattern diagram

На наш взгляд, при выборе диапазона перемещений для разрабатываемого тренажера не следует ограничивать его траекторией стопы при ходьбе с невысокой скоростью, менее 3 км/ч. Существует как минимум несколько соображений в пользу расширения диапазона линейных и угловых перемещений стоп.

Как было показано выше [6], ассистивное следование стандартной траектории ходьбы не обеспечивает воспроизведения паттерна мышечного тонуса и, вероятно, нейротонуса со стороны конечности. Регулирование тонуса скелетной мускулатуры, очевидно, потребует как расширения диапазона перемещений ступни, так и увеличения диапазона углов наклона (для дополнительного раздельного стимулирования сгибателей и разгибателей в разных фазах шага). Так, дополнительного изменения угла наклона стопы на $\pm 10...15$ достаточно для «переключения» тонуса между передней и задней группами мышц голени [7].

Дополнение локомоторных траекторий паттернами подъема и спуска по лестнице, а также перешагивания через препятствие с сохранением равновесия потребует соответствующего увеличения высоты шага. Имитация невысокой (150–200 мм) ступени увеличивает требуемую высоту рабочей зоны привода ступни как минимум до 350 мм. Измерение траекторий, выполненное в [6], подтверждает это значение. В работе [10] также проведена оценка необходимой скорости перемещения ног. Показано, что терапевтический эффект значимо улучшается при ассистировании ходьбы со скоростью до 1 м/с.

Исходя из вышесказанного, целесообразно расширить зону перемещения до высоты шага не менее 350 мм и обеспечить скорость перемещения ступней пациента, соответствующую паттерну ходьбы со скоростью до 3,5 км/ч.

Большая часть описанных в статьях моделей фокусируется на применении генерации походки к робототехнике, что приводит к появлению особенностей, не свойственных человеческой походке, например, отсутствию коленных суставов [13] или отсутствию ступней в модели [14].

Простейшая модель для изучения походки – обратный маятник. Эта модель предполагает, что центр масс движется за опорной ногой по арковидной траектории. Центр масс тела в этой модели соответствует грузу маятника, а центр давления на ступне – его опоре.

На рисунке 3 изображена схема данной модели и траектория движения центра масс. Модель состоит из невесомого стержня длины l , обозначающего ногу, и массы m , закрепленной на конце стержня, обозначающей центр масс человека.



Баллистическая модель моделирует фазу переноса ноги. Исследование [16] показывает, что перемещение ноги вперед может быть совершено без сокращения мышц для создания механических сил – достаточно лишь

набора кинематических условий и ограничений, таких как задание скорости перемещаемой ноги в момент поднятия носка.

На рисунке 4 продемонстрировано схематическое представление модели. Числа 1, 2 и 3 показывают положение модели при касании пятки, поднятии носка и следующем касании пятки соответственно. Каждая нога в данной модели представляется в виде твердого тела с распределенной массой.

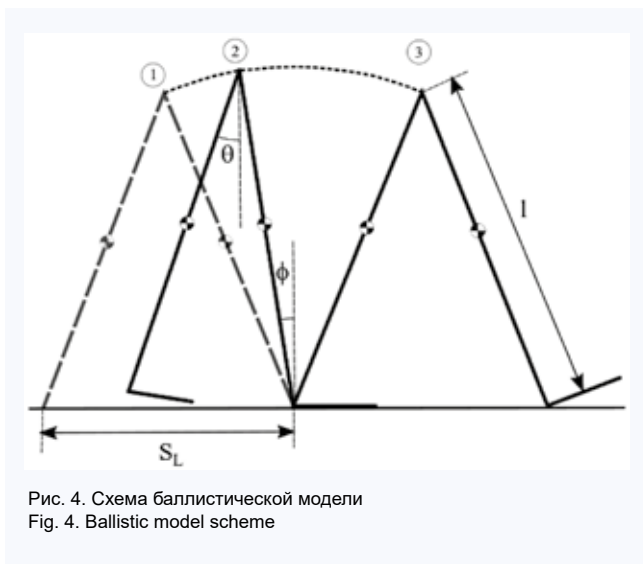


Рис. 4. Схема баллистической модели
Fig. 4. Ballistic model scheme

Результаты и обсуждение

Обычно реабилитационный комплекс представляет собой массивный фиксированный стол, условно разделяемый на две половины: плоский стол, на который крепится торс пациента, и экзоскелет, на который крепятся ноги. Микроконтроллер подает сигналы на экзоскелет, меняя положение ног. Предполагается, что экзоскелет будет имитировать реальную походку, тем самым помогая пациенту вновь обрести навыки ходьбы. Подобные методы активно изучаются врачами и применяются на практике [11, 12].

Для реализации в реабилитационном аппарате может быть выбрана модель, описанная в статье [15], поскольку она позволяет задать множество антропологических параметров, а также моделирует поворот ступней. В выбранной модели ноги человека представлены в виде соединенных между собой отрезков (рис. 5). Голова, руки и туловище для удобства представляются в виде единого целого. Предполагается, что человек не машет руками при ходьбе слишком сильно [17]. Такая модель считается хорошим компромиссом между сложностью и реалистичностью.

Цикл шага состоит из четырех фаз:

От касания пола правой пяткой (*RHS*, от англ. *right-heel-strike*) до отрыва левого носка (*LTO*, от англ. *left-toe-off*). Правая пятка и левый носок опираются на пол.

От *LTO* до касания правым носком (*RFF*, от англ. *right-foot-flat*). Только правая нога опирается на пол.

RFF. Правая нога не двигается, оставшиеся 6 сегментов опираются на правую ногу.

От отрыва правой пятки (*RHO*, англ. *right-heel-off*) до касания левой пятки. Только правый носок опирается на пол.

Разные фазы шага описываются двумя различными математическими моделями. Первая модель описывает фазу 1, в которой 6 переменных, описывающих ноги, зависимы друг от друга. Фазы 2, 3 и 4 между собой различаются незначительно, положение ног описывается с помощью углов относительно уровня пола.

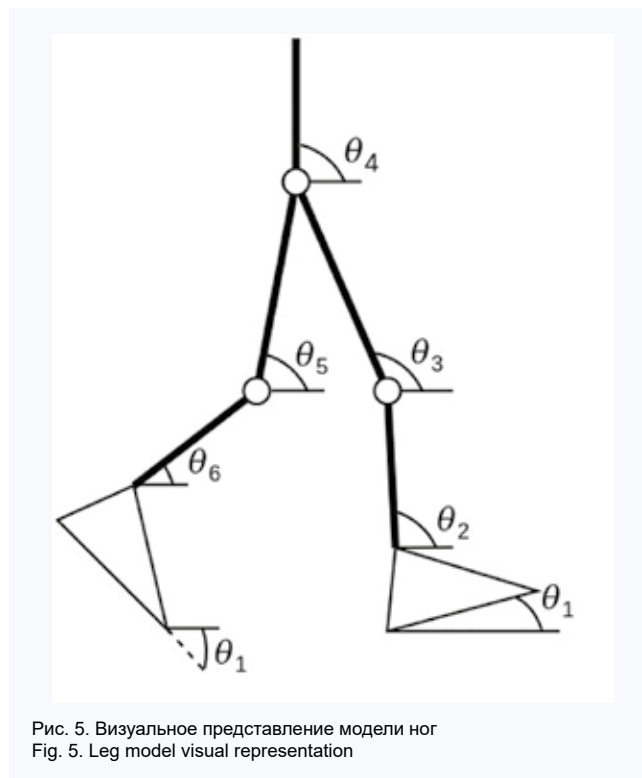


Рис. 5. Визуальное представление модели ног
Fig. 5. Leg model visual representation

Выбранная модель реализована в экспериментальном (опытном) образце реабилитационного комплекса. Предполагается, что экзоскелет будет имитировать реальную походку, тем самым помогая пациентам, перенесшим травмы либо инсульт, вновь обрести навыки ходьбы.

В дальнейшем можно провести сравнение с моделью, основанной на машинном обучении, и наиболее реалистичную использовать в реабилитационных комплексах, воздействующих на нижние конечности человека.

Заключение

В результате проведенных исследований были получены данные о положении ног в процессе походки, проведена визуализация процесса ходьбы для выявления недостатков выбранной модели. В настоящее время выбранная модель реализована в экспериментальном образце реабилитационного комплекса, воздействующего на нижние конечности человека и находится в стадии доработки как механической части комплекса, так и программной.

Литература / References

- Fuchs E., Flügge G. Adult neuroplasticity: more than 40 years of research. *Neural Plast.* 2014;2014:541870. DOI: 10.1155/2014/541870.
- Cheng P.-Y., Lai P.-Y. Comparison of exoskeleton robots and end-effector robots on training methods and gait biomechanics. *Intelligent Robotics and Applications: 6th International Conference, ICIRA 2013, Busan, South Korea, September 25–28, 2013, Proceedings, Part I 6.* Springer; 2013: 258–266. DOI: 10.1007/978-3-642-40852-6_27.
- REHA Technology G-EOL Brochure. Electronic resource. URL: https://rehathechnology.com/wp-content/uploads/181130a_Brochure_G-EOL_En_Web_cm_in.pdf (16.11.2023).
- Hocoma Lokomat Pro. Functional Robotic Gait Therapy. URL: <https://www.hocoma.com/solutions/lokomat/> (17.11.2023).
- Motorika High-Level Gait Training Platform – ReoAmbulator. URL: <https://motorika.com/reoambulator> (17.11.2023).
- Morone G., Iosa M., Tamburella F., Muzzioli L., Pisotta I., Moreno J.C. et al. An EMG pattern comparison of exoskeleton vs. end-effector robotic device for assisted walking training. In book: *Replace, Repair, Restore, Relieve – Bridging Clinical and Engineering Solutions in Neurorehabilitation: Proceedings of the 2nd International Conference on NeuroRehabilitation (ICNR2014), Aalborg, 24-26 June, 2014.* Springer; 2014:563–567. DOI: 10.1007/978-3-319-08072-7_82.
- Simis M., Sato J.R., Santos K., Fregni F., Battistella L.R. Using functional near infrared spectroscopy (fNIRS) to assess the effect of transcranial direct-current stimulation (TDCS) on spinal cord injury patient, during robot-assisted gait. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2018;61(Suppl.):e80–e81. DOI: 10.1016/j.rehab.2018.05.172.
- Cunningham D.A., Rechnitzer P.A., Pearce M.E., Donner A.P. Determinants of self-selected walking pace across ages 19 to 66. *J. Gerontol.* 1982;37(5):560–564. DOI: 10.1093/geronj/37.5.560.
- Fang J., Vuckovic A., Galen S., Conway B.A., Hunt K.J. Foot trajectory approximation using the pendulum model of walking. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2014;52(1):45–52. DOI: 10.1007/s11517-013-1117-7.
- Козлов В.И. (ред.) *Анатомия человека: учеб. для студ. инст. физ. культ.* Москва: Физкультура и спорт; 1978:187.
- Kozlov V.I. (ed.) *Human anatomy. Textbook for students of physical education institutes.* Moscow: Physical education and sport; 1978:187.
- Bortole M., del-Ama A.J., Rocon E., Moreno J.C., Brunetti F., Pons J.L. A robotic exoskeleton for overground gait rehabilitation. *2013 IEEE International Conference on Robotics and Automation. IEEE;* 2013:3356–3361. DOI: 10.1109/ICRA.2013.6631045.
- Beyaert C., Vasa R., Frykberg G.E. Gait post-stroke: Pathophysiology and rehabilitation strategies. *Neurophysiol. Clin.* 2015;45(4–5):335–355. DOI: 10.1016/j.neucli.2015.09.005.
- Asano F., Yamakita M., Kamamichi N., Luo Z.-W. A novel gait generation for biped walking robots based on mechanical energy constraint. *IEEE Transactions on Robotics and Automation.* 2004;20(3):565–573. DOI: 10.1109/TRA.2004.824685.
- Rokbani N., Alimi A. M. IK-PSO, PSO inverse kinematics solver with application to biped gait generation. *International Journal of Computer applications (IJCA).* 2012;58(22):33–39. DOI: 10.48550/arXiv.1212.1798.
- Onyshko S., Winter D.A. A mathematical model for the dynamics of human locomotion. *J. Biomech.* 1980;13(4):361–368. DOI: 10.1016/0021-9290(80)90016-0.
- Mochon S., McMahon T.A. Ballistic walking. *J. Biomech.* 1980;13(1):49–57. DOI: 10.1016/0021-9290(80)90007-x.
- Cavagna G.A., Kaneko M. Mechanical work and efficiency in level walking and running. *J. Physiol.* 1977;268(2):467–481. DOI: 10.1113/jphysiol.1977.sp011866.

Информация о вкладе авторов

Вороной В.В. провел сбор информации и структурировал ее в виде первой версии рукописи, анализировал и интерпретировал полученные данные.

Верховод Д.В. проводил эксперименты, внес вклад в доработку исходного варианта рукописи, корректировал математические расчеты, применил полученные результаты при реализации тестового образца аппарата.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Вороной Вадим Владимирович, канд. техн. наук, доцент кафедры систем сбора и обработки данных, Новосибирский государственный технический университет. ORCID 0009-0008-4915-0874.

E-mail: Voronoi@corp.nstu.ru.

Верховод Дмитрий Павлович, младший научный сотрудник, Центр технологического превосходства, Новосибирский государственный технический университет. ORCID 0009-0000-0208-0997.

E-mail: verxovod@corp.nstu.ru.

 **Вороной Вадим Владимирович**, e-mail: voronoi@corp.nstu.ru.

Information on author contributions

Voronoy V.V. collected and structured information as the first manuscript version, analyzed and interpreted the received data.

Verhovod D.V. made experiments, contributed to the revision of the original manuscript version, corrected mathematical calculations, applied the results obtained in implementing a test sample apparatus.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Vadim V. Voronoy, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Data Collection and Processing Systems Department, Novosibirsk State Technical University. ORCID 0009-0008-4915-0874.

E-mail: Voronoi@corp.nstu.ru.

Dmitriy P. Verhovod, Junior Research Scientist, Technology Excellence Center, Novosibirsk State Technical University. ORCID 0009-0000-0208-0997.

E-mail: verxovod@corp.nstu.ru.

 **Vadim V. Voronoy**, e-mail: Voronoi@corp.nstu.ru.

Поступила 09.10.2023

Received October 9, 2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-236-242>
УДК 616.12-005.4-008.318:576.311.347

Возможная роль митохондриальной дисфункции в аритмогенезе при ишемической болезни сердца

В.А. Корепанов, Т.Ю. Реброва, Т.А. Атабеков, С.А. Афанасьев

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634027, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) как в России, так и в мире. Хроническое течение ИБС ведет к нарушению электрической стабильности миокарда и развитию аритмий, в том числе жизнеугрожающих, неблагоприятным исходом которых может стать наступление внезапной сердечной смерти. Сократительная активность кардиомиоцитов поддерживается за счет работы митохондрий, синтезирующих аденозинтрифосфат (АТФ), необходимый для работы сократительных белков и ион-транспортных систем клетки. В норме митохондрии всех клеток организма имеют одинаковые функциональные возможности ввиду носительства одинакового генома. Следовательно, можно оценить активность дыхания митохондрий кардиомиоцитов по дыханию митохондрий из лейкоцитов периферической крови.

Цель: сравнить дыхательную активность митохондрий лейкоцитов периферической крови у пациентов с диагнозом ИБС и ИБС с развившимися нарушениями ритма сердца (НРС).

Материал и методы. В исследованные группы вошли 45 пациентов с ИБС без НРС и 39 пациентов с ИБС, осложненной НРС. Митохондрии выделяли из лейкоцитов периферической крови дифференциальным центрифугированием. Измеряли скорость убыли кислорода в пируват-малатном и сукцинатном инкубационных буферах при внесении изолированных митохондрий, а также при внесении в среду пальмитиновой кислоты. Определяли скорость потребления кислорода (СПК) для метаболических состояний V3 (активное фосфорилирующее) и V4 (нефосфорилирующее), и на их основе производили расчет коэффициента дыхательного контроля по формуле V3/V4.

Результаты. СПК у митохондрий пациентов с неосложненной ИБС и ИБС с НРС не имела достоверных различий в обоих инкубационных буферах. При внесении пальмитиновой кислоты у митохондрии больных ИБС без НРС значительно повышались СПК в обеих средах инкубации. Митохондрии больных ИБС с НРС на фоне добавления пальмитиновой кислоты не изменяли СПК в обоих метаболических состояниях.

Заключение. На основании полученных данных можно заключить, что функциональные возможности митохондрий при осложненном течении ИБС исчерпаны, что проявляется в неспособности увеличить синтез АТФ в ответ на внесение дополнительных субстратов.

Ключевые слова:	ишемическая болезнь сердца, нарушение ритма сердца, митохондрии, пальмитиновая кислота, потребление кислорода, активность дыхания.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	финансирование отсутствует.
Соответствие принципам этики:	протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол исследования № 219 от 26.10.2021 г.). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Корепанов В.А., Реброва Т.Ю., Атабеков Т.А., Афанасьев С.А. Возможная роль митохондриальной дисфункции в аритмогенезе при ишемической болезни сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):236–242. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-236-242 .

Potential role of mitochondrial dysfunction in arrhythmogenesis in coronary artery disease

Viacheslav A. Korepanov, Tatiana Y. Rebrova, Taniel A. Atabekov,
Sergey A. Afanasiev

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia,
111a, Kievskaya str., 634027, Tomsk, Russian Federation

Abstract

Introduction. Coronary artery disease (CAD) continues to be the most common pathology in the structure of cardiovascular diseases over the past decades, both in Russia and around the world. In the normal condition, the mitochondria of all body cells have the same function capabilities due to the carriage of the same genome. Therefore, it is possible to assess the respiration activity of cardiomyocyte mitochondria by the respiration of mitochondria from peripheral blood leukocytes.

Aim: To compare respiratory activity of mitochondria of peripheral blood leukocytes in patients diagnosed with coronary artery disease and coronary artery disease with developed cardiac rhythm disorders (CRD).

Material and methods. The studied groups included 45 patients with CAD without CRD and 39 patients with CAD complicated by CRD. Mitochondria were isolated from peripheral blood leukocytes by differential centrifugation. The rate of oxygen loss in pyruvate-malate and succinate incubation buffers was measured when isolated mitochondria were introduced, as well as when palmitic acid was added to the medium. Oxygen consumption rate for the V3 (active phosphorylating) and V4 (non-phosphorylating) metabolic states was determined, and on their basis respiratory control coefficient was calculating using the formula $V3/V4$. Statistical data processing was carried out using STATISTICA 13.0 software.

Results. Oxygen consumption rate in mitochondria of patients with uncomplicated CAD and CAD with CRD had no significant differences in either pyruvate-malate or succinate buffers. When palmitic acid was added to the incubation medium, the mitochondria of CAD patients without CRD significantly increased oxygen consumption rate in both incubation media. Mitochondria of CAD patients with CRD did not change oxygen consumption rate in both metabolic states after the addition of palmitic acid in incubation media.

Conclusion. On the basis of the data obtained, it can be concluded that the function capabilities of mitochondria in the complicated course of CAD has been exhausted, which manifests itself in the inability to increase ATP synthesis in response to the introduction of additional substrates.

Keywords:	coronary artery disease, cardiac rhythm disorder, mitochondria, palmitic acid, oxygen consumption, respiratory activity.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	funding none.
Adherence to ethical standards:	The study protocol was approved by the local ethics committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia (study protocol No. 219 dated October 26, 2021). All patients gave informed consent to participate in the study.
For citation:	Korepanov V.A., Rebrova T.Y., Atabekov T.A., Afanasiev S.A. Potential role of mitochondrial dysfunction in arrhythmogenesis in coronary artery disease. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):236–242. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-236-242 .

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в последние десятилетия остается одной из основных патологий в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, в нашей стране на ИБС приходится до 50% всех смертей от ССЗ, что сопоставимо с другими развитыми и развивающимися странами [1]. Однако стандартизованный коэффициент смертности от данной патологии в России в 3 раза превышает таковой в США как среди мужского, так и женского населения (2151,3 vs. 712,6 и 1288,3 vs. 421,2 соответственно) [1].

При хронической ИБС происходит анатомическое, а также метаболическое и электрофизиологическое ремо-

делирование сердца и кардиомиоцитов [2, 3]. Последнее ведет к развитию контрактильной дисфункции, нарушению распространения возбуждения по всем отделам сердца и развитию нарушений ритма сердца (НРС), в том числе и жизнеугрожающих аритмий [4]. На этом фоне происходит также снижение толерантности сердца к любым нагрузкам (стресс, физическая активность). За обеспечение сердца высокоэнергетизированным аденозинтрифосфатом (АТФ) ответственны специальные внутриклеточные органеллы – митохондрии. Они поставляют до 95% АТФ, потребляемого кардиомиоцитами [5].

Энергия, заключенная в АТФ, расходуется на обеспечение как работы контрактильных белков (до 60% синтезируемого АТФ), так и ион-транспортных систем, обеспе-

чивающих передачу возбуждения по миокардиальному синцитию (30% синтезированного АТФ) [6]. При этом показано, что в кардиомиоцитах не существует депо АТФ.

При ИБС нарушение поступления кислорода и энергетических субстратов ведет к неспособности митохондрий синтезировать адекватное для кардиомиоцитов количество АТФ [7]. Это приводит к контракционным нарушениям, а также может провоцировать развитие аритмий, неблагоприятным исходом которых будет внезапная сердечная смерть [8–9].

Показано, что митохондрии всех клеток организма животных, в том числе и человека, несут одинаковый генетический материал (митохондриальную ДНК), следовательно, имеют одинаковый функциональный потенциал. В последнее время появляется все больше данных о том, что оценка митохондриальной функции циркулирующих мононуклеарных клеток периферической крови рассматривается как маркер для выявления митохондриальной дисфункции в различных тканях и органах [10–12]. Это позволяет оценивать возможность митохондрий кардиомиоцитов, опираясь на результаты исследования митохондрий клеток периферической крови [13–15]. К тому же получение фракции мононуклеарных клеток крови является доступной процедурой в рамках рутинной клинической практики, не требует инвазивных процедур вмешательства и не приводит к повреждению пораженного органа.

Цель данной работы: сравнительное исследование функциональной состоятельности митохондрий при ИБС и ИБС с развившимися НРС.

Материал и методы

В исследование были включены 45 пациентов с диагнозом ИБС без НРС и 39 пациентов с диагнозом ИБС с НРС и имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами по поводу желудочковых тахикардий. Медиана возраста пациентов в первой группе составила 67 (64; 72) лет; во второй – 61 (51; 66) год.

Все пациенты проходили наблюдение и лечение в профильных отделениях НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 219 от 26.10.2021 г.).

Забор венозной крови у пациентов производили в вакутейнеры с антикоагулянтом ЭДТА. Мононуклеарные лейкоциты изолировали на градиенте плотности Histopaque-1077 (США). Кольцо выделенных клеток отмывали в фосфатно-солевом буфере (рН = 7,4) (Sigma, США). Осадок переносили в сахарозную среду (0,25 М) с ЭДТА и мягко пипетировали для лизиса клеток и выхода митохондрий в раствор. Митохондрии лейкоцитов выделяли методом дифференциального центрифугирования в сахарозном градиенте (0,25 М) [16]. Концентрацию общего белка в суспензии изолированных митохондрий определяли методом Лоури. Скорость потребления кислорода (СПК) изолированными митохондриями измеряли в оксигенированных средах инкубации (буферах) следующего состава (в мМ): сахараза – 250,0; КСl – 10,0; КН₂РO₄ – 5,0; MgCl₂ – 1,25; НЕРЕС – 5,0; пируват – 6,0; малат – 8,0, или сукцинат – 5,0; рН = 7,35–7,40.

Для оценки функциональных резервов дыхательной цепи митохондрий в условиях избытка субстратов окисления в среду дополнительно вносили 20 мкМ/л пальми-

тиновой кислоты (ПК). Содержание кислорода оценивали полярографическим методом с применением кларковского электрода в термостатируемой камере объемом 1 мл при температуре 25 °С и постоянном перемешивании [17]. В инкубационную камеру добавляли суспензию митохондрий, содержащую 0,5–1 мг белка. СПК митохондриями выражали в нМ O₂/мин/мг белка. Расчет коэффициента дыхательного контроля (ДК) производили по формуле:

$$ДК = V3 \div V4,$$

где V3 – СПК в присутствии субстрата окисления (сукцинат или пируват-малатная смесь) и субстрата фосфорилирования (200 мкМ АДФ) (метаболическое состояние V3), а V4 – СПК митохондриями по исчерпанию АДФ в буфере (метаболическое состояние V4).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 13.0. Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли по критерию Шапиро – Уилка. Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха, Me (Q₁; Q₃). Категориальные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (в %) частот встречаемости. Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах применяли непараметрический критерий Манна – Уитни, для сравнения зависимых выборок – непараметрический критерий Уилкоксона. Критический уровень значимости составлял p = 0,05.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены данные, отражающие дыхание митохондрий рассматриваемых групп пациентов. Видно, что в пируват-малатном буфере интактные изолированные митохондрии обеих групп пациентов имели сопоставимые СПК в метаболических состояниях V3 и V4. Степени сопряженности процессов окисления и фосфорилирования (коэффициент ДК) в группах также не имели значимых различий в данной среде инкубации (см. табл. 1). Аналогичная ситуация наблюдалась и при использовании в качестве субстрата окисления сукцинатного буфера. СПК в метаболических состояниях V3 и V4, а также ДК не имели значимых различий между исследованными группами (табл. 1). На основании полученных данных можно предположить, что митохондрии лейкоцитов пациентов рассматриваемых групп имеют сопоставимые функциональные возможности при использовании в качестве окислительного субстрата как сукцината, так и пируват-малатной смеси.

Однако оставалось не ясным, какой функциональный резерв имеют митохондрии этих пациентов. Для ответа на этот вопрос выполнили исследования с использованием ПК.

Известно, что ПК является субстратом другого пути получения энергии (основной субстрат β-окисления), в реализации которого участвуют митохондрии [18]. Действительно, сочетание ПК с пируват-малатным буфером привело к значительному увеличению СПК в метаболических состояниях V3 и V4 митохондриями пациентов в группе с неосложненным течением ИБС (табл. 2). При этом расчет ДК выявил статистически значимое (p < 0,05) снижение медианы этого показателя. Такой результат хорошо согласуется с ранее опубликованными данными [19] и обусловлен разобщающим действием свободных жирных кислот.

Таблица 1. Сравнение активности скоростей потребления кислорода изолированных митохондрий в пируват-малатном буфере**Table 1.** Comparison of the activity of oxygen consumption rates by isolated mitochondria in pyruvate-malate buffer

Группы пациентов Groups of patients	Пируват-малатный буфер Pyruvate-malate buffer					
	Состояние V3 V3 State	<i>p</i>	Состояние V4 V4 State	<i>p</i>	ДК RC	<i>p</i>
ИБС CAD	127,7 (85,3; 196,4)	0,44	46,6 (38,5; 56,3)	0,29	2,5 (2,0; 3,3)	0,50
ИБС + НРС CAD + CRD	119,11 (82,6; 174,0)		43,7 (27,5; 66,7)		2,4 (2,1; 2,7)	
Сукцинатный буфер Succinate Buffer						
ИБС CAD	125,5 (64,4; 172,3)	0,50	44,2 (27,5; 71,9)	0,58	2,7 (2,3; 3,2)	0,34
ИБС + НРС CAD + CRD	112,0 (65,0; 165,0)		40,2 (21,1; 68,7)		2,6 (2,1; 2,8)	

Примечание: ИБС – пациенты с неосложненной ИБС, ИБС + НРС – пациенты с ИБС, имеющие жизнеугрожающие аритмии, V3 – скорость потребления кислорода (нМоль O₂/мин/мг белка митохондрий) при наличии в среде субстратов окисления и фосфорилирования, V4 – скорость потребления кислорода (нМоль O₂/мин/мг белка митохондрий) по истощении в среде субстрата фосфорилирования, ДК – коэффициент дыхательного контроля.

Note: CAD – patients with uncomplicated coronary artery disease, CAD + CRD – patients with coronary artery disease with life threatening cardiac rhythm disorders, V3 – oxygen consumption rate (nMol O₂/min/mg of mitochondrial protein) in the presence of oxidation and phosphorylation substrates in the medium, V4 – oxygen consumption rate (nMol O₂/min/mg of mitochondrial protein) after depletion of phosphorylation substrate in the medium, RC – respiratory control coefficient.

При добавлении ПК в сукцинатный буфер тоже было получено увеличение СПК в метаболических состояниях V3 и V4 (табл. 3). Однако коэффициент ДК в данном случае не претерпевал значимых изменений. На этом основании можно говорить о более пропорциональном изменении СПК в обоих метаболических состояниях. Выявленное снижение коэффициента ДК при инкубации в пируват-малатном буфере свидетельствует об ухудшении сопряженности процессов окисления фосфорилирования в митохондриях пациентов с неосложненной ИБС. Известно, что при увеличении количества доступного субстрата в дыхательную электрон-транспортную цепь митохондрий поступает большее число электронов. При этом при передаче электронов по данной цепи возможен их отрыв от транспортирующих систем (коэнзим Q10) с последующим выходом в цитоплазму и матрикс митохондрий [20].

Уход электронов из дыхательной цепи приводит к сниженной ацепции последних на кислороде, что негативно сказывается на синтезе АТФ. Все это приводит к ограничению обеспечения энергоемких механизмов, обеспечивающих реализацию электромеханического сопряжения. Свободные жирные кислоты (в том числе и ПК) не только являются источником энергии, но могут модифицировать дыхание митохондрий за счет протонифорного воздействия на их мембрану и изменения активности мембранного фермента фосфолипазы А2 [19, 21, 22].

По-видимому, с увеличением стажа ИБС функциональные возможности митохондрий иссякают, что ограничивает их способность генерировать большее количество АТФ. У таких пациентов повышается риск развития сократительной дисфункции и аритмий.

Таблица 2. Динамика изменений скорости потребления кислорода митохондриями в пируват-малатном буфере на фоне внесения пальмитиновой кислоты**Table 2.** Dynamics of changes in oxygen consumption rate by mitochondria in pyruvate-malate buffer after palmitic acid supplementation

Группы пациентов Groups of patients	Состояние V3 V3 State	<i>p</i>	Состояние V4 V4 State	<i>p</i>	ДК RC	<i>p</i>
ИБС (начальные значения) CAD (intact values)	127,7 (85,3; 196,4)	< 0,05	46,6 (38,5; 56,3)	< 0,05	2,5 (2,0; 3,3)	< 0,05
ИБС (опыт) CAD (experiment)	198,3 (162,7; 234,9)		64,4 (60,3; 87,7)		2,4 (1,7; 2,8)	
ИБС + НРС (начальные значения) CAD + CRD (intact values)	119,11 (82,6; 174,0)	0,72	43,7 (27,5; 66,7)	0,03	2,4 (2,1; 2,7)	0,19
ИБС + НРС (опыт) CAD + CRD (experiment)	124,4 (61,7; 165,2)		40,2 (21,1; 68,7)		2,6 (2,1; 2,8)	

Примечание: ИБС – пациенты с неосложненной ИБС, ИБС + НРС – пациенты с ИБС, имеющие жизнеугрожающие аритмии, V3 – скорость потребления кислорода (нмоль O₂/мин/мг белка митохондрий) при наличии в среде субстратов окисления и фосфорилирования, V4 – скорость потребления кислорода (нмоль O₂/мин/мг белка митохондрий) по истощении в среде субстрата фосфорилирования; ДК – коэффициент дыхательного контроля.

Note: CAD – patients with uncomplicated coronary artery disease, CAD + CRD – patients with coronary artery disease with life threatening cardiac rhythm disorders, V3 – oxygen consumption rate (nmol O₂/min/mg of mitochondrial protein) in the presence of oxidation and phosphorylation substrates in the medium, V4 – oxygen consumption rate (nmol O₂/min/mg of mitochondrial protein) after depletion of phosphorylation substrate in the medium, RC – respiratory control coefficient.

Таблица 3. Динамика изменений скорости дыхания митохондрий в сукцинатном буфере на фоне внесения пальмитиновой кислоты
Table 3. Dynamics of changes in oxygen consumption rate by mitochondria in succinate buffer after palmitic acid supplementation

Группы пациентов Groups of patients	Состояние V3 V3 state	<i>p</i>	Состояние V4 V4 state	<i>p</i>	ДК RC	<i>p</i>
ИБС (начальные значения) CAD (initial values)	125,5 (64,4; 172,3)	< 0,05	44,2 (27,5; 71,9)	< 0,05	2,7 (2,3; 3,2)	0,15
ИБС (опыт) CAD (experiment)	184,3 (47,3; 406,3)		86,1 (36,9; 159,4)		2,1 (1,9; 2,6)	
ИБС + НРС (начальные значения) CAD + CRD (initial values)	112,0 (65,0; 165,0)	0,41	40,2 (21,1; 68,7)	0,38	2,6 (2,1; 2,8)	0,25
ИБС + НРС (опыт) CAD + CRD (experiment)	123,6 (58,0; 167,1)		47,2 (32,2; 75,9)		2,4 (2,0; 2,8)	

Примечание: ИБС – пациенты с неосложненной ИБС, ИБС + НРС – пациенты с ИБС, имеющие жизнеугрожающие аритмии, V3 – скорость потребления кислорода (нмоль O₂/мин/мг белка митохондрий) при наличии в среде субстратов окисления и фосфорилирования, V4 – скорость потребления кислорода (нмоль O₂/мин/мг белка митохондрий) по истощении в среде субстрата фосфорилирования, ДК – коэффициент дыхательного контроля.

Note: CAD – patients with uncomplicated coronary artery disease, CAD + CRD – patients with coronary artery disease with life threatening cardiac rhythm disorders, V3 – oxygen consumption rate (nmol O₂/min/mg of mitochondrial protein) in the presence of oxidation and phosphorylation substrates in the medium, V4 – oxygen consumption rate (nmol O₂/min/mg of mitochondrial protein) after depletion of phosphorylation substrate in the medium, RC – respiratory control coefficient.

Это предположение хорошо согласуется с результатами, полученными в группе пациентов с осложненным течением ИБС. Действительно, для этой группы добавление ПК в инкубационную среду привело к принципиально иным результатам. Так, при сочетании ПК с пируват-малатным буфером СПК в V3 оставалась на уровне исходных значений, а в V4 имела даже отрицательную динамику (табл. 2). ДК при этом не претерпевал значимых изменений. Сочетание ПК с сукцинатным буфером не привело к значимым изменениям как СПК в V3 и V4, так и ДК.

Поскольку митохондрии всех клеток в организме несут одинаковый геном (митохондриальную ДНК) [23], можно предположить, что и митохондрии кардиомиоцитов пациентов при осложненном течении ИБС будут иметь ограниченные функциональные резервы и не способны полноценно увеличивать энергопродукцию в условиях нагрузки. Одним из факторов, способствующих этому, вероятно, является носительство определенных полиморфных вариантов мтДНК. Действительно, известно, что кодированием субъединиц дыхательных комплексов электрон-транспортной цепи осуществляется не только ядерной, но и мтДНК [24]. Последняя чаще, чем ядерная ДНК подвержена изменчивости в форме полиморфизмов, которые могут приводить к изменению аминокислотной последовательности кодируемых белковых цепей и, следовательно, функции дыхательного комплекса и всей дыхательной цепи митохондрий в целом.

Заключение

На основании проведенных исследований можно заключить:

Митохондрии пациентов с неосложненной и осложненной ИБС имеют одинаковую базовую СПК.

Митохондрии пациентов с неосложненной и осложненной ИБС не имеют значимых различий по сопряженности окисления и фосфорилирования.

На фоне избытка окислительного субстрата, вызванного добавлением ПК, митохондрии пациентов с неосложненным течением ИБС способны увеличивать СПК.

При избытке окислительного субстрата митохондрии пациентов с осложненным течением ИБС не способны обеспечить увеличение СПК.

Выявленная сниженная функциональная лабильность митохондрий пациентов с ИБС и НРС может являться одним из факторов, определивших развитие аритмий.

Практическая значимость данного исследования: снижение функциональных резервов митохондрий в динамике у пациентов с диагнозом ИБС можно рассматривать в качестве потенциального предиктора развития аритмий у данной категории больных.

Возможным ограничением данного исследования могла стать неоднозначность переноса полученных результатов с митохондрией лейкоцитов на митохондрии кардиомиоцитов исследованных групп больных.

Литература / References

- Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(6):100–107. Boytsov S.A., Zayratiants O.V., Andreev E.M., Samorodskaya I.V. Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and USA. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):100–107. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-100-107.
- Байдюк Е.В., Сакута Г.А., Кислякова Л.П., Кисляков Ю.Я., Оковитый С.В., Кудрявцев Б.Н. Структурно-функциональные характеристики сердца и параметры газообмена у крыс после экспериментального инфаркта миокарда. *Цитология*. 2014;56(10):735–740. Baidiuk E.V., Sakuta G.A., Kisiakova L.P., Kisiakov Iu.Ia., Okovityi S.V., Kudriavtsev B.N. Rat heart structural and functional characteristics and gas exchange parameters after experimental myocardial infarction. *Tsitologiya*. 2014;56(10):735–740. (In Russ.).
- van Bilsen M., van Nieuwenhoven F.A., van der Vusse G.J. Metabolic remodelling of the failing heart: beneficial or detrimental? *Cardiovasc. Res*. 2009;81(3):420–428. DOI: 10.1093/cvr/cvn282.
- Liang F., Wang Y. Coronary heart disease and atrial fibrillation: a vicious cycle. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2021;320(1):H1–H12. DOI: 10.1152/ajpheart.00702.2020.
- Сотников О.С., Васягина Т.И. Митохондрии кардиомиоцитов после избыточной физической нагрузки. *Кардиологический вестник*. 2022;17(3):44–50. Sotnikov O.S., Vasyagina T.I. Mitochondria of cardiomyocytes after excessive physical activity. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(3):44–50. (In Russ.). DOI: 10.17116/Cardiobulletin20221703144.

6. Pascual F., Coleman R.A. Fuel availability and fate in cardiac metabolism: A tale of two substrates. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016;1861(10):1425–1433. DOI: 10.1016/j.bbali.2016.03.014.
7. Jiang M., Xie X., Cao F., Wang Y. Mitochondrial metabolism in myocardial remodeling and mechanical unloading: Implications for ischemic heart disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:789267. DOI: 10.3389/fcvm.2021.789267.
8. Бокерия Л.А., Неминуший Н.М., Постол А.С. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы – основное звено в современной концепции профилактики внезапной сердечной смерти: проблемы и перспективы развития метода. *Кардиология.* 2018;58(12):76–84. Bokeria L.A., Neminushchiy N.M., Postol A.S. Implantable cardioverter-defibrillators are the main link in the modern concept of sudden cardiac death prevention. problems and prospects of the development of the method. *Kardiologiya.* 2018;58(12):76–84. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10197.
9. Филиппов Е.В., Якушин С.С. Внезапная сердечная смерть: проблема стратификации риска и выбора лекарственного препарата. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011;7(2):212–218. Filippov E.V., Yakushin S.S. Sudden cardiac death: problem of risk stratification and choice of therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(2):212–218. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2011-7-2-212-218.
10. Rose S., Carvalho E., Diaz E.C., Cotter M., Bennuri S.C., Azhar G., Frye R.E., Adams S.H., Børshiem E. A comparative study of mitochondrial respiration in circulating blood cells and skeletal muscle fibers in women. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019;317:E503–E512. DOI: 10.1152/ajpendo.00084.2019.
11. Ost M., Doerrier C., Gama-Perez P., Moreno-Gomez S. Analysis of mitochondrial respiratory function in tissue biopsies and blood cells. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2018;21:336–342. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000486.
12. Li P., Wang B., Sun F., Li Y., Li Q., Lang H. et al. Mitochondrial respiratory dysfunctions of blood mononuclear cells link with cardiac disturbance in patients with early-stage heart failure. *Sci. Rep.* 2015;5:10229. DOI: 10.1038/srep10229.
13. Coluccia R., Raffa S., Ranieri D., Micaloni A., Valente S., Salerno G. et al. Chronic heart failure is characterized by altered mitochondrial function and structure in circulating leucocytes. *Oncotarget.* 2018;9(80):35028–35040. DOI: 10.18632/oncotarget.26164.
14. Афанасьев С.А., Егорова М.В., Кондратьева Д.С., Реброва Т.Ю., Козлов Б.Н., Попов С.В. К вопросу о возможной метаболической составляющей аритмогенной резистентности миокарда при сочетанном развитии постинфарктного ремоделирования сердечной мышцы и сахарного диабета. *Вестник аритмол.* 2010;60:65–69. Afanasiev S.A., Egorova M.V., Kondratieva D.S., Rebrova T.Y., Kozlov B.N., Popov S.V. Contribution to a potential metabolic component of arrhythmogenic resitance of myocardium in simultaneous development of post-infarction myocardial remodeling and diabetes mellitus. *Journal of Arrhythmology.* 2010;60:65–69. (In Russ.).
15. Афанасьев С.А., Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Цапко Л.П., Керчева М.А., Голубенко М.В. Особенности функционального состояния митохондрий лейкоцитов периферической крови пациентов с острым инфарктом миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2020;169(4):416–418. Afanasiev S.A., Muslimova E.F., Rebrova T.Y., Tsapko L.P., Kercheva M.A., Golubenko M.V. Features of the functional state of the mitochondria of peripheral blood leukocytes in patients with acute myocardial infarction. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020;169(4):435–437. (In Russ.). DOI: 10.1007/s10517-020-04903-9.
16. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2011;26(1–1):22–28. Egorova M.V., Afanasiev S.A. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2011;26(1–1):22–28. (In Russ.).
17. Rebrova T.Y., Korepanov V.A., Afanasiev S.A. Age peculiarities of respiratory activity and membrane microviscosity of mitochondria from rat cardiomyocytes. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;170(3):368–370. DOI: 10.1007/s10517-021-05069-8.
18. Carta G., Murru E., Banni S., Manca C. Palmitic acid: physiological role, metabolism and nutritional implications. *Front. Physiol.* 2017;8:902. DOI: 10.3389/fphys.2017.00902.
19. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Регуляторная роль свободных жирных кислот в поддержании мембранного гомеостаза митохондрий сердца при экспериментальной ишемии миокарда. *Бюллетень сибирской медицины.* 2012;11(3):31–37. Egorova M.V., Afanasiyev S.A. Regulatory role of free fatty acids in maintain of membrane homeostasis in heart mitochondria at experimental myocardial ischaemia. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2012;11(3):31–37. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2012-3-31-37.
20. Hadrava Vanova K., Kraus M., Neuzil J., Rohlena J. Mitochondrial complex II and reactive oxygen species in disease and therapy. *Redox Rep.* 2020;25(1):26–32. DOI: 10.1080/13510002.2020.1752002.
21. Мохова Е.Н., Хайлова Л.С. Участие анионных переносчиков внутренней мембраны митохондрий в разобщающем действии жирных кислот. *Биохимия.* 2005;70(2):197–202. Mokhova E.N., Khailova L.S. Involvement of mitochondrial inner membrane anion carriers in the uncoupling effect of fatty acids. *Biochemistry (Moscow).* 2005;70(2):159–163. (In Russ.).
22. Sharpe M.A., Cooper C.E., Wrigglesworth J.M. Transport of K⁺ and cations across phospholipid membranes by nonesterified fatty acids. *J. Membr. Biol.* 1994;41:21–28.
23. Habbane M., Montoya J., Rhouda T., Sbaoui Y., Radallah D., Emperador S. Human mitochondrial DNA: Particularities and diseases. *Biomedicines.* 2021;9(10):1364. DOI: 10.3390/biomedicines9101364.
24. Wang F., Zhang D., Zhang D., Li P., Gao Y. Mitochondrial protein translation: emerging roles and clinical significance in disease. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021;9:675465. DOI: 10.3389/fcell.2021.675465.

Информация о вкладе авторов

Корепанов В.А. – проведение экспериментальной части работы, статистический анализ результатов, написание черновика рукописи.

Реброва Т.Ю. – вычитка первого варианта рукописи, внесение необходимых правок.

Атабеков Т.А. – формирование выборки пациентов.

Афанасьев С.А. – предложение концепции исследования, внесение правок в текст работы, утверждение итогового варианта статьи.

Information on author contributions

Korepanov V.A. – carried out the experimental part of the study, statistical analysis of the obtained data, wrote a draft of the manuscript.

Rebrova T.Y. – proofread the first version of the manuscript, made the necessary corrections.

Atabekov T.A. – patients sampling.

Afanasiev S.A. – proposed the concept of the study, made corrections of the text of the manuscript, approved the final version of the article.

Сведения об авторах

Корепанов Вячеслав Андреевич, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6066-3998.
E-mail: vakorep41811@gmail.com.

Реброва Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, На-

Information about the authors

Viacheslav A. Korepanov, Graduate Student, Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular and cell Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-2818-1419.
E-mail: vakorep41811@gmail.com.

Tatiana Y. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and cell Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research



учно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3667-9599.

E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Атабеков Тариель Абдилазимович, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2645-4142.

E-mail: kgma1011@mail.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6066-3998.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-3667-9599.


E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Tariel A. Atabekov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Surgical Arrhythmology and Cardiac Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-2645-4142.

E-mail: kgma1011@mail.ru.

Sergey A. Afanasiev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cell Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-6066-3998.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

 **Viacheslav A. Korepanov**, e-mail: vakorep41811@gmail.com.

Received March 31, 2023

 **Корепанов Вячеслав Андреевич**, e-mail: vakorep41811@gmail.com.

Поступила 31.03.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-243-249>
УДК 616.12-085.22:547.992

К механизму кардиоваскулярных эффектов высокомолекулярных соединений гуминовой природы

Т.В. Ласукова¹, М.В. Зыкова¹, Л.А. Азаркина¹, А.С. Горбунов², И.В. Петрова¹, М.Р. Карпова¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. Поиск новых лекарственных препаратов, способных эффективно снижать повреждения миокарда при ишемии и реоксигенации, актуален, поскольку многие фармакологические препараты имеют ряд ограничений для пациентов, и их применение сопровождается негативными побочными эффектами.

Цель исследования: оценка возможной роли синтазы оксида азота (NO-синтазы) в механизме кардиоваскулярных эффектов стандартизированной активной фармацевтической субстанции (АФС) гуминовых кислот (ГК), выделенной из торфа.

Материал и методы. Эксперименты проведены на модели изолированного перфузируемого по методу Лангендорфа сердца крыс. Исследовали эффект стандартизованного образца ГК торфа в концентрациях 0,001; 0,01; 0,1 мг/мл на скорость коронарной перфузии и показатели сократимости миокарда. Для оценки значения NO-синтазы в реализации эффектов ГК осуществляли предварительное ингибирование фермента с помощью L-NAME (10 мМ/л) перед добавлением исследуемого образца.

Результаты. Применение образца ГК способствовало эффективному увеличению скорости коронарной перфузии сердца, обусловленному активацией NO-синтазного сигнального механизма. Наблюдалось некоторое снижение показателей сократимости и конечного диастолического давления, связанное с активацией NO-синтазы, поскольку ингибирование фермента с помощью L-NAME устраняло все исследуемые эффекты ГК.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что ГК торфа обладают вазодилатирующими свойствами, связанными с активацией NO-синтазы. Наличие такого эффекта указывает на перспективы дальнейшего исследования кардиотропных свойств этих соединений с целью разработки новых эффективных средств для улучшения внутрисердечной гемодинамики и ограничения Ca²⁺-перегрузки кардиомиоцитов в условиях ишемии и реперфузии.

Ключевые слова:	гуминовые кислоты, торф, изолированное сердце, кардиоваскулярные эффекты, NO-синтаза.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (государственное задание № 056-00071-22-02).
Соответствие принципам этики:	все манипуляции с животными осуществляли, руководствуясь положениями приказа Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Протокол исследования № 1 от 28.01. 2022 г. был одобрен локальным комитетом по этике Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Для цитирования:	Ласукова Т.В., Зыкова М.В., Азаркина Л.А., Горбунов А.С., Петрова И.В., Карпова М.Р. К механизму кардиоваскулярных эффектов высокомолекулярных соединений гуминовой природы. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2023;38(4):243–249. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-243-249 .

Прозрачность финансовой деятельности:

✉ Ласукова Татьяна Викторовна, e-mail: tlasukova@mail.ru.

On the cardiovascular effects mechanism of humic nature macromolecular compounds

Tatjana V. Lasukova¹, Marija V. Zykova¹, Ludmila A. Azarkina¹,
Alexandr S. Gorbunov², Irina V. Petrova¹, Maria R. Karpova¹

¹ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. The search for new drugs to reduce effectively myocardial damage during ischemia and reoxygenation is relevant considering that many pharmacological drugs have a number of limitations for patients and their use is accompanied by negative side effects.

Aim: To assess the NO-synthase possible role in the cardiovascular effects mechanism of the standardized active pharmaceutical substance (AFS) of the humic acids (HA) isolated from peat.

Material and Methods. The experiments were carried out on the isolated perfused rat heart model using the Langendorff method. We studied the effect of a standardized sample of peat HA at concentrations of 0.001; 0.01; 0.1 mg/ml on coronary perfusion rate and myocardial contractility parameters. To assess the NO-synthase value in the HA effects realization, the enzyme was pre-inhibited using L-NAME (10 µM/L) before the test sample addition.

Results. HA sample using contributed to an effective increase in the heart coronary perfusion rate due to the NO-synthase signaling mechanism activation. There was some decrease in contractility and end-diastolic pressure associated with the NO-synthase activation because the enzyme inhibition with L-NAME removed all effects of the test HA sample.

Conclusion. The obtained data show to the peat HA have vasodilating properties associated with the NO-synthase activation. The such effect presence indicates on the prospects for further investigation of these compounds cardiotropic properties in the order developing new effective means for improving intracardiac hemodynamics and limiting Ca²⁺ overload of cardiomyocytes in conditions of ischemia and reperfusion.

Keywords:	humic acids, peat, isolated heart, cardiovascular effects NO-synthasa.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (state task 056-00071-22-02).
Adherence to ethical standards:	all manipulations with animals were carried out in accordance with the provisions of the order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 01.04.2016 № 199n "On approval of the rules of good laboratory practice". The study protocol was approved by the local ethics committee of Siberian State Medical University No. 1 dated 28.01.2022.
For citation:	Lasukova T.V., Zykova M.V., Azarkina L.A., Gorbunov A.S., Petrova I.V., Karpova M.R. On the cardiovascular effects mechanism of humic nature macromolecular compounds. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):243–249. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-243-249 .

Введение

Несмотря на высокий уровень достижений современной кардиологии и фармакологии, продолжается поиск новых лекарственных препаратов, способных более эффективно снижать повреждения миокарда при ишемии и реоксигенации. Одним из наиболее опасных проявлений этих патологических состояний является феномен невосстановленного кровотока, который затрагивает коронарные сосуды. Однако многие фармакологические препараты имеют ряд ограничений для пациентов, поскольку их применение сопровождается возникновением негативных побочных эффектов.

В связи с этим наблюдается рост поисковой активности, направленной на расширение спектра веществ

природного происхождения, обладающих одновременно высокой кардиопротекторной активностью и минимальным токсическим воздействием на организм [1, 2]. В частности, к соединениям, полностью удовлетворяющим этим требованиям, относятся гуминовые вещества. Гуминовые соединения, представляя собой крайне сложный молекулярный ансамбль, проявляют плеiotропные свойства: противовоспалительные, антиоксидантные, иммуномодулирующие и т. д. [1].

Более того, проведенные ранее нашим коллективом исследования позволили также обнаружить у гуминовых кислот (ГК) (из древесно-травяного низинного торфа) новый, ранее не описанный в литературе вид фармакологической активности – кардиопротекторные свойства [3]. Относительно механизмов реализации их фармако-

логических свойств известно об индуцированной гуминовыми соединениями активации эндотелиальной синтазы оксида азота (NO-синтазы) и стимуляции продукции NO [4, 5]. Эти факты позволили нам предположить наличие кардиоваскулярного эффекта этих соединений, связанного с активацией NO-синтазы. Исходя из того, что ГК могут являться донаторами NO, можно было предположить наличие кардиоваскулярного эффекта этих соединений, связанного с активацией NO-синтазы [4, 5].

Цель исследования: изучение возможной роли NO-синтазы в механизме кардиоваскулярных эффектов стандартизированной активной фармацевтической субстанции (АФС) ГК, выделенной из торфа.

Материал и методы

Процесс выделения ГК, их качественные и количественные испытания были выполнены в соответствии с методиками, опубликованными ранее в работе [6]. Стандартизацию ГК осуществляли на основании совокупности данных инфракрасной (ИК) и электронной спектроскопии, элементного (С,Н,О) и титриметрического анализов. Спектры ИК записывали на ИК-спектрометре Фурье (марки ФСМ 1201, производства ООО «Инфраспек», Санкт-Петербург, Россия), электронные спектры записывали с использованием спектрофотометра Unicо 2800 (США), анализ элементного состава проводили с использованием С,Н,О-анализатора (марки Carlo Erba Strumentazione 1106, Италия) – содержание кислорода определяли по разности, титриметрический анализ количественного содержания кислотных функциональных групп осуществляли с использованием цифровой бюретки (марки TopBuretteH 5000 per rotation, производства ООО «Аналитик-Лаб», Пушкино, Россия).

Объектом исследования вазоактивных свойств ГК послужили изолированные сердца крыс-самцов линии Вистар. В эксперимент включали животных массой 250–300 г, проводя все болезненные процедуры под эфирным наркозом. Извлеченные из грудной клетки сердца помещали в охлажденный до +4 °С раствор Кребса – Хензеляйта с целью их полной остановки и проводили ретроградную перфузию по методу Лангендорфа. Оценивали показатели сократительной активности: силу сокращений (давление, развиваемое левым желудочком – ДРЛЖ), конечное диастолическое давление (КДД, мм рт. ст.). Для оценки кардиоваскулярных эффектов ГК определяли скорость коронарной перфузии путем подсчета количества перфузата, протекающего через сердце за 1 мин (мл/мин). Полученный по вышеописанной схеме образец исследуемых ГК применяли в концентрациях 0,001; 0,01; 0,1 мг/мл, в качестве растворителя служил раствор Кребса – Хензеляйта. Запись исследуемых показателей проводили по окончании адаптации сердца к условиям перфузии (20-я мин), на 10-й мин перфузии препаратом и 10-й мин перфузии без препарата. Контрольной серией служили сердца, перфузируемые по такой же схеме без препарата. Для оценки значения NO-синтазы в реализации эффектов ГК осуществляли предварительное ингибирование фермента с помощью L-NAME (10 мМ/л) перед добавлением исследуемого образца.

Для проведения статистического анализа использовали программу STATISTICA 6.0. Для выявления межгрупповых различий пользовались непараметрическим U-критерием Манна – Уитни. Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического

значения (M) ± стандартная ошибка среднего (уровень статистической значимости $p < 0,05$).

Результаты

Образец ГК, выделенный из торфа, представляет собой темноокрашенный порошок аморфной структуры, не имеющий запаха. На ИК-спектре торфяных ГК (рис. 1) можно обнаружить типичные для данного сырьевого источника полосы поглощения при следующих волновых числах [7, 8]: 3385 см⁻¹ (3500–3300) – это ОН группы алифатического и ароматического ряда; 3200 см⁻¹ (3250–3200) – это N-H группы в структуре аминов и амидов; 3040 см⁻¹ – ароматические =C-H группы в аренях с несколькими заместителями в кольце; 2924 см⁻¹ и 2852 см⁻¹ – метильные и метиленовые группы боковых углеводородных цепей; при 2600 см⁻¹ (2600–2500) – это ОН группы димеров карбоновых кислот; 1725 см⁻¹ (1725–1700) – это С=О группы, в т. ч. в карбоксильных группах; 1610 см⁻¹ (1625–1610) – сопряженные С=C и С=О связи в ароматическом скелете и хинонах, но в большей степени ответственны за данную полосу именно колебания ароматических С=C связей с максимумом на 1610 см⁻¹; 1513 см⁻¹ (1510–1500) – неконденсированные ароматические структуры, сопряженные с атомами кислорода и азота; 1460 см⁻¹ (1460–1440) – это С–Н метиленовых и метильных групп; 1250 см⁻¹ (1250–1225) – это С–О и О–Н связи карбоновых кислот, а также их функциональных производных (преимущественно сложных эфиров); 1050–1150 см⁻¹ – это ОН группы спиртов, гликозидные связи углеводов, лактоны, простые эфиры; 772 см⁻¹ и 836 см⁻¹ (700–900) – метиленовые группы, представленные недлинными парафиновыми цепями $-(CH_2)_n-$, где $n \leq 4$), следовательно, гидролизуемая алифатическая часть молекулы ГК, фактически полностью сложена аминокислотами и углеводами. Таким образом, в ИК-спектрах исследуемого образца ГК торфа отмечена максимальная интенсивность полос поглощения для алифатических и ароматических фрагментов структуры, для гидроксильных групп спиртов, фенолов и карбоновых кислот, а также для оксо и окси групп в структурах карбоновых кислот, амидов, сложных эфиров и лактонов, простых эфиров, гликозидов.

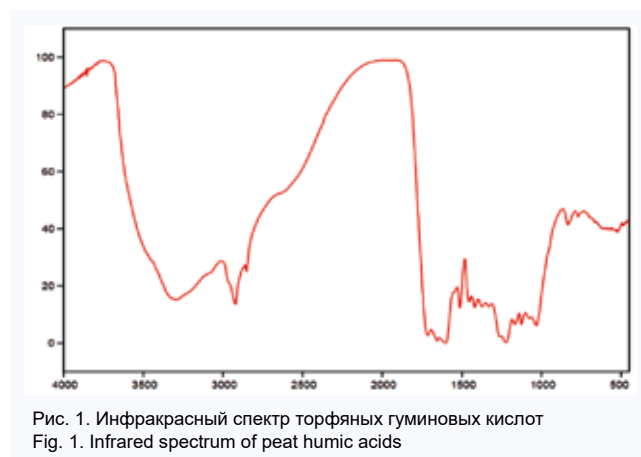


Рис. 1. Инфракрасный спектр торфяных гуминовых кислот
Fig. 1. Infrared spectrum of peat humic acids

ГК характеризуются достаточно высокой интенсивностью поглощения света, которая определяется величиной оптической плотности, обусловленной, в свою очередь, наличием различных сопряженных двойных связей в их структуре (углерод-углеродных, углерод-кислородных и

углерод-азотных) и, соответственно, коррелирует со степенью ароматичности и содержанием функциональных групп (особенно хиноидных) в структуре ГК [9]. Абрис электронного спектра исследуемого образца ГК (рис. 2) выглядит как пологая кривая, спектр имеет сплошное поглощение, отмечается постепенное снижение оптической плотности по мере увеличения длины волны. В видимой (400–800 нм) части спектра четко выраженных максимумов поглощения не наблюдается, а в ультрафиолетовой (200–400 нм) части спектра происходит резко возрастающее в коротковолновую сторону поглощение света. В диапазоне значений электронного спектра 255–275 нм отмечается плечо, свойственное фенольным, карбоксильным и карбонильным группам, а также полиеновым цепочкам [10, 11]. Усиление интенсивности поглощения в области 255–275 нм характеризуется переходами $n \rightarrow \pi^*$ и $\pi \rightarrow \pi^*$, что свойственно для ароматических альдегидов и кетонов, карбоновых кислот, включая их функциональные производные, а также ката- и периконденсированных ароматических систем, таких как ацены, фены, пирены и перилены.

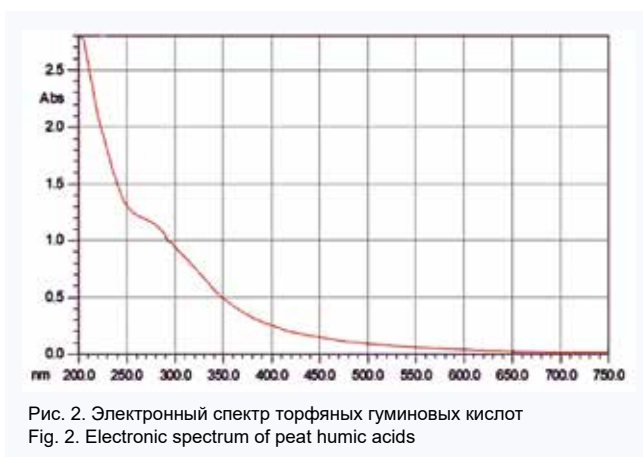


Рис. 2. Электронный спектр торфяных гуминовых кислот
Fig. 2. Electronic spectrum of peat humic acids

Оптические свойства являются весьма важным диагностическим показателем при исследовании ГК, в частности специфические спектральные коэффициенты A_{465} и A_{650} (экстинкция слоя толщиной 1 см 0,001 %-ного раствора при $\lambda = 465$ нм и $\lambda = 650$ нм), которые, согласно Д.С. Орлову [9], должны находиться в характерном для ГВ природных каустобиолитов диапазоне 0,01–0,2, а также коэффициент цветности по Е. Вельте (отношения A_{465}/A_{650}) с диапазоном значений от 3 до 5. Так, спектральные коэффициенты исследуемого образца ГК составляют: $A_{465} = 0,1284 \pm 0,0023$ и $A_{650} = 0,0398 \pm 0,0005$, коэффициент цветности (A_{465}/A_{650}) $3,2261 \pm 0,0498$, что указывает на наличие многоядерной ароматической молекулярной структуры с разветвленной системой полисопряжения [6] в строении ГК данного торфа.

Результаты титриметрического анализа позволили установить суммарное содержание кислотных функциональных групп в структуре исследуемого образца ГК торфа, равное $5,81 \pm 0,03$ мг \times экв/г, из которых карбоксильных групп порядка $2,61 \pm 0,01$ мг \times экв/г, фенольных групп – $3,20 \pm 0,02$ мг \times экв/г.

Элементный С,Н,О анализ позволяет охарактеризовать особенности строения ГК. Так, согласно критериям Д.С. Орлова [9], ГК природного происхождения содержат (%_{mass}) 46–62% С, 3–6% N, 3–5% Н и 32–38% О. Исследуемый образец ГК торфа характеризуется следующими по-

казателями элементного С,Н,О анализа: в абсолютных значениях – С $55,35 \pm 0,5$ масс.%; Н $5,86 \pm 0,05$ масс.%; N $4,20 \pm 0,03$ масс.%; О $34,30 \pm 0,44$ масс.%, в пересчете на атомные проценты – С $35,88 \pm 0,42$ атом%; Н $45,21 \pm 0,33$ атом%; N $2,33 \pm 0,02$ атом%; О $16,65 \pm 0,24$ атом%, вычисленные на их основании показатели атомных отношений элементов составили: Н/С 1,26; О/С 0,46 и С/Н 15,40.

Судя по величине показателя Н/С (1,26), согласно классификации Ван-Кревелена [12], исследуемый образец ГК торфа относится к ароматическим углеводородам, имеющим алифатические цепочки до 10 атомов углерода. Показатель атомного отношения О/С, равный 0,46, показывает относительно высокую степень окисленности молекулы исследуемого торфяного образца ГК (так, 1 атому кислорода соответствует 1,8 атома углерода) и свидетельствует о высоком содержании кислородсодержащих функциональных групп в его структуре. Величина показателя С/Н (15,40) показывает достаточно высокое содержание в молекуле ГК азота, согласно данным литературы [9], где значения С/Н в интервале от 11 до 14 свидетельствуют о высоком содержании азота, преимущественно азота белковых и пептидных фрагментов.

В дальнейших экспериментах на модели изолированного сердца были получены результаты, указывающие на наличие у исследуемого образца ГК выраженной кардиоваскулярной активности. Было установлено, что применение ГК в концентрации 0,1 мг/мл способствует достоверному увеличению скорости коронарной перфузии по сравнению с аналогичными величинами в контроле (табл. 1). Увеличение данного показателя, однако менее выраженное, также наблюдали на фоне протекания по сердечной мышце кровезамещающей жидкости с исследуемыми веществами при концентрации последних 0,01 мг/мл (см. табл. 1).

Дальнейшее снижение содержания ГК в перфузионном растворе не повлияло на скорость коронарной перфузии. Исходя из предположения о возможной роли NO-синтазы в механизме кардиоваскулярных эффектов ГК, проведены серии экспериментов с применением L-NAME. В результате удалось установить, что на фоне блокады NO-синтазы изменение скорости коронарной перфузии аналогично динамике соответствующих значений в контроле (см. табл. 1).

В экспериментах, целью которых было изучение влияния ГК на сократительную функцию сердца, препарат применяли в конечной концентрации 0,1 мг/мл. Показано, что ГК оказывают отрицательный инотропный эффект, способствуют снижению конечного диастолического давления (табл. 2). Механизм реализации полученных кардиоваскулярных эффектов, возможно, был связан с активацией гуминовыми кислотами NO-синтазы. Поэтому дальнейшие эксперименты были направлены на изучение вклада сигнального каскада NO (NO-синтазы) на проявление ГК коронарных эффектов. На основании полученных данных (см. табл. 2) можно было проследить, что на всех временных отрезках изменение показателей, отражающих сократительную активность сердца, в группе контроля и группе L-NAME происходило аналогично. При этом сам ингибитор NO-синтазы (L-NAME) не оказывал влияния на силу сокращений и конечное диастолическое давление (см. табл. 2). Таким образом, наблюдаемые кардиотропные эффекты ГК являются следствием влияния на NO-сигнальный путь.

Таблица 1. Влияние гуминовых кислот и совместного применения их с L-NAME на скорость коронарной перфузии изолированного сердца крыс, мл/мин

Table 1. The effect of humic acids and their combined use with L-NAME on the coronary perfusion rate of isolated rat heart, ml/min

	Коронарный проток, мл/мин Coronary perfusion, ml/min				
	Контроль, n = 10 Control, n = 10	ГК 0,1 мг/мл, n = 10 HA 0,1 mg/ml, n = 10	ГК 0,01 мг/мл, n = 10 HA 0,01 mg/ml, n = 10	ГК 0,001 мг/мл, n = 10 HA 0,001 mg/ml, n = 10	ГК (0,1 мг/мл) + L-NAME (10 µM/n), n = 12 HA 0,1 mg/ml + L-NAME (10 µM/l), n = 12
20-я мин адаптации 20 th min adaptation	13,2 ± 0,4	13,2 ± 0,4	13,1 ± 0,5	13,2 ± 0,4	13,2 ± 0,5
10-я мин перфузии препаратом 10 th min drug perfusion	11,7 ± 0,26	*15,7 ± 0,7	*14,4 ± 0,6	12,1 ± 0,6	12,7 ± 0,6
10-я мин перфузии без препарата 10 th min perfusion without drug	10,9 ± 0,2	11,7 ± 0,3	11,5 ± 0,4	10,5 ± 0,5	11,5 ± 0,5

Примечание: *p < 0,05; **p < 0,01 – достоверность различий относительно аналогичных значений в контроле.

Note: *p < 0,05; **p < 0,01 – significance vs control.

Таблица 2. Влияние гуминовых кислот на давление, развиваемое левым желудочком, и конечное диастолическое давление изолированного сердца

Table 2. The humic acids effect on the pressure developing by the left-ventricle and the end-diastolic pressure of an isolated heart

Время Time	Давление, развиваемое левым желудочком, мм рт. ст. Pressure developed by the left ventricle, mm Hg			
	Контроль, n = 10 Control, n = 10	ГК 0,1 мг/мл, n = 10 HA 0,1 mg/ml, n = 10	ГК (0,1 мг/мл) + L-NAME (10 µM/n), n = 12 HA 0,1 mg/ml + L-NAME (10 µM/l), n = 12	L-NAME, 10 µM/l, n = 10
20-я мин адаптации 20 th min adaptation	91 ± 5,8	93 ± 3,2	90,9 ± 6,1	92 ± 2,2
10-я мин перфузии препаратом 10 th min drug perfusion	90,9 ± 4	*70,8 ± 4	90,8 ± 6,9	87 ± 5,2
Конечное диастолическое давление, мм рт. ст. End-diastolic pressure, mm Hg				
20-я мин адаптации 20 th min adaptation	15,6 ± 0,3	15,3 ± 0,3	14 ± 0,3	15,7 ± 0,6
10-я мин перфузии препаратом 10 th min drug perfusion	13,6 ± 0,2	*12,4 ± 0,5	13,4 ± 0,9	14,7 ± 0,8

Примечание: *p < 0,05; достоверность различий относительно аналогичных значений в контроле.

Note: *p < 0,05; *p < 0,05 – significance vs control.

Обсуждение

В проведенных нами экспериментах на изолированном сердце крыс установлено вазодилатирующее действие ГК, что свидетельствует о влиянии этих соединений на интенсивность коронарного кровообращения. Соответственно, возникла необходимость определить возможный механизм реализации ГК кардиотропного действия. Установление возможных сигнальных путей, опосредующих проявление ГК биологической активности, является сложной, практически нерешенной задачей и stagnируется главным образом отсутствием на сегодняшний день научно обоснованных данных о молекулярной структуре ГК. Обнаружены лишь единичные публикации по данному вопросу. Известны данные тайваньских ученых об активации эндотелиальной NO-синтазы под влиянием этих соединений. На культуре эндотелиоцитов показано, что добавление гуминовых веществ в среду их инкубации приводит к дозозависимому увеличению генерации NO [4]. Известно, что NO, имея короткий период полуэлиминации, обладает лишь паракриным действием: в близлежащих клетках увеличивает продукцию

циклического нуклеотида – цГМФ, который через систему протеинкиназ препятствует образованию актомиозинового комплекса и, таким образом, способствует расслаблению гладкомышечных клеток [13].

В проведенных нами экспериментах на фоне блокады NO-синтазы L-NAME эффект не проявлялся, что указывает на ключевую роль этого сигнального пути в реализации ГК-индуцированной вазодилатации коронарных сосудов. Полученные результаты указывают и на наличие у исследуемого образца ГК инотропной активности. Скорее всего, в механизме отмеченных эффектов также задействован NO-синтазный сигнальный путь. Известно наличие NO-синтазы во всех отделах сердца, поэтому NO влияет не только на тонус коронарных сосудов, но и на сократительную активность кардиомиоцитов [14]. Реализация молекулой NO инотропной функции связана с ее опосредованным влиянием на Ca²⁺-каналы L-типа. Активация данных потенциалзависимых каналов приводит к уменьшению содержания Ca²⁺ в саркомерме кардиомиоцитов [14, 15]. В свете сказанного причиной возникновения отрицательного инотропного эффекта и снижения

конечного диастолического давления при введении в перфузат исследуемых соединений является ограничение поступления Ca^{2+} в миофибриллы.

Заключение

Таким образом, обнаруженные и изученные у гуминовых кислот прямые кардиотропные эффекты, связанные

с влиянием на секрецию эндотелиального сосудорасширяющего фактора, определяют новую область практического применения этих соединений – кардиологию, в частности, как новых эффективных средств для улучшения внутрисердечной гемодинамики и ограничения Ca^{2+} -перегрузки кардиомиоцитов в условиях ишемии и реперфузии.

Литература / References

1. Бузлама А.В., Чернов Ю.Н. Анализ фармакологических свойств, механизмов действия и перспектив применения гуминовых веществ в медицине. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010;73(9):43–48. Buzlama A.V., Chernov U.N. Humic substances: pharmacological properties, mechanisms of action, and prospects for use in medicine. *Jekspierimentalnaja i klinicheskaja farmakologija*. 2010;73(9):43–48. (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2010-73-9-43-48.
2. Дымбырлова О.Н., Якимова Т.В., Венгеровский А.И. Влияние экстрактов растений на инсулинорезистентность при экспериментальном сахарном диабете. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):128–135. Dymbrylova O.N., Yakimova T.V., Vengerovskii A.I. Influence of plant extracts on insulin resistance in experimental diabetes mellitus. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):128–135. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-128-135.
3. Ласукова Т.В., Зыкова М.В., Белоусов М.В., Горбунов А.С., Логвинова Л.А., Дыгай А.М. Роль NO-синтазы в реализации кардиопротективного эффекта соединений гуминовой природы на модели ишемии и реперфузии изолированного сердца крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018;166(11):537541. Lasukova T.V., Zyкова M.V., Belousov M.V., Gorbunov A.S., Logvinova L.A., Dygai A.M. Mechanisms of the cardioprotective effect of the active substance based on macromolecular compounds of humic nature during ischemia and reperfusion of isolated heart of rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;166(11):537–541. (In Russ.). DOI: 10.1007/s10517-019-04399-y.
4. Hseu Y.C., Wang S.Y., Chen H.Y. Humic acid induces the generation of nitric oxide in human umbilical vein endothelial cells: stimulation of nitric oxide synthase during cell injury. *Free radical biology & medicine*. 2002;32(7):619629. DOI: 10.1016/s0891-5849(02)00752-9.
5. Трофимова Е.С., Зыкова М.В., Лигачёва А.А., Шерстобоев Е.Ю., Жданов В.В., Белоусов М.В. и др. Влияние гуминовых кислот торфа различного генеза на продукцию оксида азота *in vitro*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;161(5):629638. Trofimova E.S., Zyкова M.V., Ligacheva A.A., Sherstoboev E.Y., Zhdanov V.V., Belousov M.V. et al. Effects of humic acids isolated from peat of various origin on *in vitro* production of nitric oxide: a screening study. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;161(5):629636. (In Russ.). DOI: 10.1007/s10517-016-3486-z.
6. Zyкова M.V., Schepetkin I.A., Belousov M.V., Krivoshechekov S.V., Logvinova L.A., Bratishko K.A. et al. Physicochemical characterization and antioxidant activity of humic acids isolated from peat of various origins. *Molecules*. 2018;23(4):753. DOI: 10.3390/molecules23040753.
7. Зыкова М.В., Трофимова Е.С., Кривошечков С.В., Лигачёва А.А., Данилец М.Г., Логвинова Л.А. и др. Спектральные параметры и биологическая активность высокомолекулярных соединений гуминовой природы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(1):36–49. Zyкова M.V., Trofimova E.S., Krivoshechekov S.V., Ligacheva A.A., Danilets M.G., Logvinova L.A. et al. Spectral parameters and biological activity of macromolecular compounds of humic etiology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(1):36–49. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2017-1-36–49.
8. Zaccone C., Miano T.M., Shoty W. Qualitative comparison between raw peat and related humic acids in an ombrotrophic bog profile. *Organic Geochemistry*. 2007;38(1):151–160. DOI: 10.1016/J.ORGGEOCHEM.2006.06.023.
9. Орлов Д. С. Гумусовые кислоты почв и общая теория гумификации. Москва: МГУ; 1990:325. Orlov D.S. Gumusovye kisloty pochv i obshhaja teorija gumifikacii. Moskva: MGU; 1990:325.
10. Chen J.C., Gu B., LeBoeuf E.J. Pan H., Dai S. Spectroscopic characterization of the structural and functional properties of natural organic matter fractions. *Chemosphere*. 2002;48(1):59–68. DOI: 10.1016/s0045-6535(02)00041-3.
11. Kipro A.K., J-Coumon M-C., Pourtier E., Kimutai S., Kirui S. Synthesis of humic and fulvic acids and their characterization using optical spectroscopy (ATR-FTIR and UV-Visible). *Int. J. Appl. Sci. Technol*. 2013;3(8):28–35.
12. Van Krevelen D.W. Graphical-statistical method for investigation of the structure of coal. *Fuel*. 1950;29:228–269.
13. Massion P.B., Feron O., Dessy C., Balligand J.-L. Role of nitric oxide in the cardiovascular and renal systems. *Int. J. Mol. Sci*. 2003;93:388–398. DOI: 10.3390/ijms19092605.
14. Зарипова Р.И., Зиятдинова Н.И., Зефирова Т.Л. Влияние блокады NO-синтазы на сократимость миокарда гипокинезированных крыс при стимуляции β -адренорецепторов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;161(2):169–172. Zaripova R.I., Ziyatdinova N.I., Zefirov T.L. Effect of NO synthase blockade on myocardial contractility of hypokinetic rats during stimulation of β -adrenoreceptors. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;161(2):215–217. (In Russ.). DOI: 10.1007/s10517-016-3378-2.
15. Ziolo M.T., Kohr M.J., Wang H. Nitric oxide signaling and the regulation of myocardial function. *J. Mol. Cel. Cardiol*. 2008;45(5):625–632. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.07.015.

Информация о вкладе авторов

Ласукова Т.В. – разработка дизайна эксперимента, составление плана статьи, редакция окончательного варианта статьи, сбор и анализ литературных источников.

Зыкова М.В. – получение активной фармацевтической субстанции ГК, проведение химических экспериментов, редакция окончательного варианта статьи, сбор и анализ литературных источников.

Азаркина Л.А. – подготовка образцов ГК, проведение химических экспериментов, оформление окончательного варианта статьи.

Горбунов А.С. – проведение экспериментов на изолированном сердце, статистическая обработка результатов.

Петрова И.В. – значительное участие в редактировании разделов статьи.

Карпова М.Р. – терминологические уточнения, составление плана статьи, редакция окончательного варианта статьи.

Information on author contributions

Lasukova T.V. – experiment design, drawing up a manuscript plan, editing the manuscript final version, collection and analysis of literary sources.

Zyкова M.V. – obtaining the active pharmaceutical HA substance, chemical experiments, editing the manuscript final version, collection and analysis of literary sources.

Azarkina L.A. – preparing HA samples, chemical experiments realization, finalizing the manuscript.

Gorbunov A.S. – an isolated heart experiments realization, the results statistical processing.

Petrova I.V. – significant participation in editing sections of the article.

Karpova M.R. – terminological clarifications, drawing up an article plan, editing the final version of the article.

Сведения об авторах

Ласукова Татьяна Викторовна, д-р биол. наук, профессор, кафедра нормальной физиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3274-6010.

E-mail: tlasukova@mail.ru.

Зыкова Мария Владимировна, д-р фарм. наук, заведующий кафедрой химии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск. ORCID 0000-0002-1973-8983.

E-mail: gmv2@rambler.ru.

Азаркина Людмила Анатольевна, канд. фарм. наук, доцент, кафедра химии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск. ORCID 0000-0002-0167-7043.

E-mail: ludmila_logvinova@mail.ru.

Горбунов Александр Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5890-071X.

E-mail: shura.gorbunov.1982@mail.ru.

Петрова Ирина Викторовна, д-р биол. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 00000001-9034-4226.

E-mail: ivpetrova57@yandex.ru.

Карпова Мария Ростиславовна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 00000002-7109-9955.

E-mail: karpova_mr@ssmu.ru.

 **Ласукова Татьяна Викторовна**, e-mail: tlasukova@mail.ru.

Information about the authors

Tatyana V. Lasukova, Dr. Sci (Biol.), Professor, Department of Normal Physiology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk. ORCID 0000-0003-3274-6010.

E-mail: tlasukova@mail.ru.

Maria V. Zykova, Dr. Sci. (Pharm.), Head, Department of Chemistry, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk. ORCID 0000-0002-1973-8983.

E-mail: gmv2@rambler.ru.

Lyudmila A. Azarkina, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Chemistry, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk. ORCID 0000-0002-0167-7043.

E-mail: ludmila_logvinova@mail.ru.

Alexander S. Gorbunov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-5890-071X.

E-mail: shura.gorbunov.1982@mail.ru.

Irina V. Petrova, Dr.Sci. (Biol.), Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 00000001-9034-4226.

E-mail: ivpetrova57@yandex.ru.

Maria R. Karpova, Dr. Sci. (Med.), Head of Microbiology and Virology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 00000002-7109-9955.

E-mail: karpova_mr@ssmu.ru.

 **Tatyana V. Lasukova**, e-mail: tlasukova@mail.ru.

Received September 7, 2023

Поступила 07.09.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-250-259>
УДК 616.133-089-74-092.9:591.4:599.735.52

Морфологические особенности ремоделирования биологических и тканеинженерных сосудистых заплат: результаты испытаний на модели овцы

Е.С. Прокудина, Е.А. Сенокосова, Л.В. Антонова, Р.А. Мухамадияров, В.А. Кошелев, Е.О. Кривкина, Е.А. Великанова, Н.А. Кочергин

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Аннотация

Одним из способов реконструкции артериальной стенки является эндартерэктомия с использованием сосудистой заплаты. Применение протезов сосудистой стенки, изготовленных из существующих материалов, может приводить к возникновению осложнений с необходимостью реоперации. Актуален поиск новых материалов для изготовления сосудистых заплат, обладающих оптимальной совместимостью со стенкой сосуда.

Цель: изучить динамику и сравнить морфологические особенности ремоделирования тканеинженерных сосудистых заплат из фиброина шелка (ФШ) и биологических лоскутов из ксеноперикарда (КП), имплантированных в стенку сонной артерии овец.

Материал и методы. Матрицы из 15% раствора ФШ ($n = 2$) изготавливали методом электроспиннинга. Для сравнения использовали лоскуты из бычьего перикарда ($n = 2$). Сосудистые заплаты имплантировали овцам в стенку сонной артерии сроком на 2 и 6 мес. Проводили гистологическое исследование эксплантированных образцов, сканирующую электронную микроскопию и конфокальную микроскопию со специфической иммунофлуоресцентной окраской препаратов.

Результаты. На основе имплантированной ФШ-заплаты сформировалась неоинтима и неоадвентиция. Спустя 2 мес. имплантации ФШ-матрикс сохранил свою структуру; через 6 мес. наблюдалась умеренная биодеградация материала с замещением собственной тканью сосуда. Участков кальцификации и массивного воспаления не обнаружено. Спустя 6 мес. выявлена гиперплазия неоинтимы в проекции имплантированной ФШ-заплаты. На основе имплантированного КП-лоскута также сформировалась неоинтима и неоадвентиция. Через 2 мес. выявлено расслоение имплантированного КП. Спустя 6 мес. обнаружена гиперплазия неоинтимы в проекции КП-заплаты.

Заключение. Ремоделирование ФШ-заплаты и КП-лоскута, имплантированных в стенку сонной артерии овцы, шло по пути формирования трехслойной структуры, напоминающей архитектуру собственной стенки сосуда, с признаками умеренной биодеградации материала. Гиперплазия неоинтимы объясняется недостаточной комплаентностью артериальной стенки и заплаты, что требует совершенствования состава имплантированного матрикса.

Ключевые слова:	фиброин шелка, тканевая инженерия, сосудистая заплата, ксеноперикард, сонная артерия, неоинтима, гиперплазия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0003 «Разработка новых изделий медицинского назначения для сердечно-сосудистой хирургии. Переход к персонализированной медицине и высокотехнологичному здравоохранению. Создание систем обработки больших объемов данных, машинного обучения и искусственного интеллекта» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты».
Соответствие принципам этики:	работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол № 6 от 30.06.2022 г.).

Прокудина Екатерина Сергеевна, e-mail: goddess27@mail.ru.

Для цитирования:

Прокудина Е.С., Сенокосова Е.А., Антонова Л.В., Мухамадияров Р.А., Кошелев В.А., Кривкина Е.О., Великанова Е.А., Кочергин Н.А. Морфологические особенности ремоделирования биологических и тканеинженерных сосудистых заплат: результаты испытаний на модели овцы. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(4):250–259. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-250-259>.

Morphological features of biological and tissue-engineered vascular patches remodeling: results of tests on a sheep model

Ekaterina S. Prokudina, Evgeniia A. Senokosova, Larisa V. Antonova, Rinat A. Mukhamadiyarov, Vladislav A. Koshelev, Evgeniia O. Krivkina, Elena A. Velikanova, Nikita A. Kochergin

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

One of the ways to reconstruct the arterial wall is endarterectomy with a vascular patch. The use of vascular wall prostheses made from existing materials can lead to complications with the need for reoperation. The search for new materials for the manufacture of vascular patches that have optimal compatibility with the vessel wall is still relevant.

Aim: To study the dynamics and compare the morphological features of remodeling of tissue-engineered vascular patches from silk fibroin (SF) and biological xenopericardium (XP) flaps implanted into the wall of the sheep carotid artery.

Material and Methods. Matrices from a 15% SF solution ($n = 2$) were prepared by electrospinning. For comparison, bovine pericardial flaps were used ($n = 2$). Vascular patches were implanted into the wall of the carotid artery in sheep for 2 and 6 months. A histological examination of explanted samples of vascular patches, scanning electron microscopy and confocal microscopy with specific immunofluorescent staining of the preparations were performed.

Results. Based on the implanted SF-patch, neointima and neoadventitia were formed. After 2 months of implantation, the SF-matrix retained its structure; after 6 months, there were signs of moderate biodegradation of the material with the replacement of the vessel wall with its own tissue. There were no areas of calcification or massive inflammation. After 6 months, neointimal hyperplasia was detected in the projection of the implanted SF-patch. Based on the implanted XP-flap, neointima and neoadventitia were also formed. After 2 months, delamination of the implanted XP was revealed. After 6 months, neointimal hyperplasia was found in the projection of the XP-patch.

Conclusion. Remodeling of the SF-patches and XP-flaps implanted into the wall of the sheep carotid artery followed the formation of a three-layer structure resembling the architecture of the vessel's own wall, with signs of moderate biodegradation of the material. Neointimal hyperplasia is explained by insufficient compliance of the arterial wall and the patch and requires improvement in the composition of the implanted matrix.

Keywords: silk fibroins, tissue engineering, vascular scaffold, xenopericardium, carotid artery, neointima, hyperplasia.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: the work was supported by the comprehensive program of fundamental scientific research of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental theme of the Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0003 "Development of new medical devices for cardiovascular surgery. The transition to personalized medicine and high-tech healthcare. Creation of systems for processing large volumes of data, machine learning and artificial intelligence" with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the national project "Science and Universities".

Adherence to ethical standards: the study was approved by the local ethical committee of Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases" (protocol 6 from 30.06.2022).

For citation:

Prokudina E.S., Senokosova E.A., Antonova L.V., Mukhamadiyarov R.A., Koshelev V.A., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Kochergin N.A. Morphological features of biological and tissue-engineered vascular patches remodeling: results of tests on a sheep model. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(4):250–259. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-250-259>.

Введение

Распространенность атеросклероза с каждым годом неуклонно растет во всем мире [1]. Образование атеросклеротических бляшек в стенке сонных артерий приводит к их стенозу и необходимости проведения каротидной эндартерэктомии с закрытием артериотомного дефекта сосудистой заплатой [2]. Сосудистые заплаты изготавливают из материалов природного и синтетического происхождения [3, 4]. Недостаточная комплаентность материала заплаты и стенки сосуда может приводить к воспалению в области имплантации, кальцификации, тромбозу, гиперплазии неоинтимы и рестенозу с необходимостью повторной операции [5]. Поиск и разработка новых материалов с целью изготовления сосудистых заплат для артериальной реконструкции является актуальной задачей.

Фиброин шелка (ФШ) является природным материалом с хорошей биосовместимостью [6]. Ранее в экспериментах *in vitro* нами были изучены его физико-механические характеристики, гемосовместимость и матриксные свойства, сопоставимые с таковыми для нативных сосудов [7]. Для более полной оценки биологических свойств ФШ как материала, пригодного для изготовления сосудистых заплат, необходимо исследование на экспериментальной модели лабораторного животного.

Цель работы: изучить динамику и сравнить морфологические особенности ремоделирования сосудистых заплат из ФШ и лоскутов из ксеноперикарда (КП), имплантированных в стенку сонной артерии овец.

Материал и методы

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол № 6 от 30.06.2022 г.).

Экспериментальное исследование выполнено с включением 4 случаев имплантации сосудистых заплат из ФШ ($n = 2$) и лоскутов из КП ($n = 2$) в сонную артерию овец. Сроки наблюдения за животными и вывода из эксперимента составили 2 и 6 мес. для каждого типа протезов.

Заплаты изготавливали методом электроспиннинга в магнитном поле на аппарате Nanon-01A (MECC, Япония) из 15% регенерированного ФШ, растворенного в гексафторпропанол. Стерилизацию образцов, а также перевод материала в водонерастворимую форму проводили в 70% этиловом спирте. Для сравнения использовали биологические лоскуты коммерческого производства из бычьего перикарда (Кем-Периплас Нео, ЗАО «Неокор», Россия), которые широко применяются в сосудистой хирургии.

В качестве экспериментальной модели выбраны несукяные самки овец эдильбаевской породы массой 40–45 кг. Сосудистые протезы имплантировали в сонную артерию овцам последовательно, в соответствии с протоколом, описанным ранее [8]. Размер заплат – 40 × 4 мм. Спустя 2 и 6 мес. животных выводили из эксперимента

с последующей эксплантацией артериальных заплат. Проводили гистологическое исследование (ГИ), сканирующую электронную микроскопию (СЭМ) и конфокальную микроскопию с иммунофлюоресцентным окрашиванием образцов.

Гистологическое исследование

Эксплантированные образцы заплат подготавливали для ГИ в соответствии с ранее описанной методикой [8]. Для обзорного ГИ срезы образцов окрашивали гематоксилином Гарриса (БиоВитрум, Россия) и эозином (БиоВитрум, Россия). Для оценки коллагенизации исследуемых образцов срезы окрашивали по Ван Гизону, последовательно помещая в растворы гематоксилина Вейгерта (БиоВитрум, Россия) и пикрофуксина (БиоВитрум, Россия). Для идентификации присутствия кальция срезы окрашивали ализариновым красным С (Химсервис, Россия) с окраской ядер клеток DAPI (Sigma-Aldrich, США). Окрашенные срезы заливали монтирующей средой (БиоВитрум, Россия) и накрывали покровным стеклом. Образцы исследовали с использованием микроскопа AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении × 50, × 100 и × 200.

Сканирующая электронная микроскопия

Образцы эксплантированных заплат для СЭМ подготавливали по ранее описанной методике [8]. Исследуемые образцы окрашивали 2% уранилацетатом (Electron Microscopy Sciences, США) в 95% этаноле, пропитывали смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (Electron Microscopy Sciences, США), далее шлифовали и полировали эпоксидные блоки на установке TegraPol-11 (Struers, США). Образцы контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу. После этого на поверхность эпоксидных блоков напыляли углерод (толщина покрытия 10–15 нм) с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica). Визуализацию структуры поверхности образцов выполняли в процессе СЭМ в обратно-рассеянных электронах на электронном микроскопе Hitachi-S-3400N (Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 10 кВ.

Имунофлюоресцентное исследование и конфокальная микроскопия

Образцы для иммунофлюоресцентного окрашивания подготавливали в соответствии с ранее описанной методикой [8]. В качестве первичных антител были выбраны: кроличьи антитела к CD31 (Abcam, Великобритания) и мышинные антитела к α-актину гладкомышечных клеток (ГМК) (α-SMA, Abcam, Великобритания); кроличьи антитела к фактору фон Виллебранда (vWF, Abcam, Великобритания); кроличьи антитела к коллагену IV типа (Abcam, Великобритания) и мышинные антитела к коллагену I типа (Abcam, Великобритания); кроличьи антитела к коллагену III типа (Novus Biologicals, США), мышинные антитела к эластину (SigmaAldrich, США). В качестве вторичных антител использовали: антитела козы к IgG кролика, конь-

югированные с Alexa Fluor 488-conjugated (Thermo Fisher, США), и антитела козы к IgG мыши, конъюгированные с Alexa Fluor 555-conjugated (Thermo Fisher Scientific, США). Для удаления автофлуоресценции срезы обрабатывали Autofluorescence Eliminator Reagent (Millipore, США). Ядра контрастировали при помощи DAPI (10 µg/mL, Sigma-Aldrich, США). Окрашенные препараты заключали под покровное стекло с использованием монтирующей среды ProLong (Thermo Fisher, США). Препараты анализировали с помощью сканирующего лазерного конфокального микроскопа LSM 700 (Carl Zeiss, Германия).

Статистическая обработка данных

Анализ полученных данных проводили с помощью программы Jampvi (версия 2.3, Сидней, Австралия). Для проверки типа распределения количественных признаков использовали критерий Шапиро – Уилка. Для выявления межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ и апостериорный тест Тьюки.

Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде среднего, стандартного отклонения и 95% доверительно-го интервала $M \pm SD$ [5%; 95%].

Результаты

Результаты имплантации ФШ-заплат в сонную артерию овцы

Морфологическое исследование (ГИ и СЭМ) эксплантационных образцов ФШ-заплат после 2 мес. имплантации показало сохранность структуры материала: определялись неизменные волокна фибрина. Расслоения в толще матрикса были незначительные, обусловленные, вероятно, воздействием на материал в процессе приготовления гистологических срезов. На внутренней поверхности ФШ-матрикса сформировалась неоинтима, которая имела равномерную толщину на всем протяжении заплаты (таблица, рис. 1).

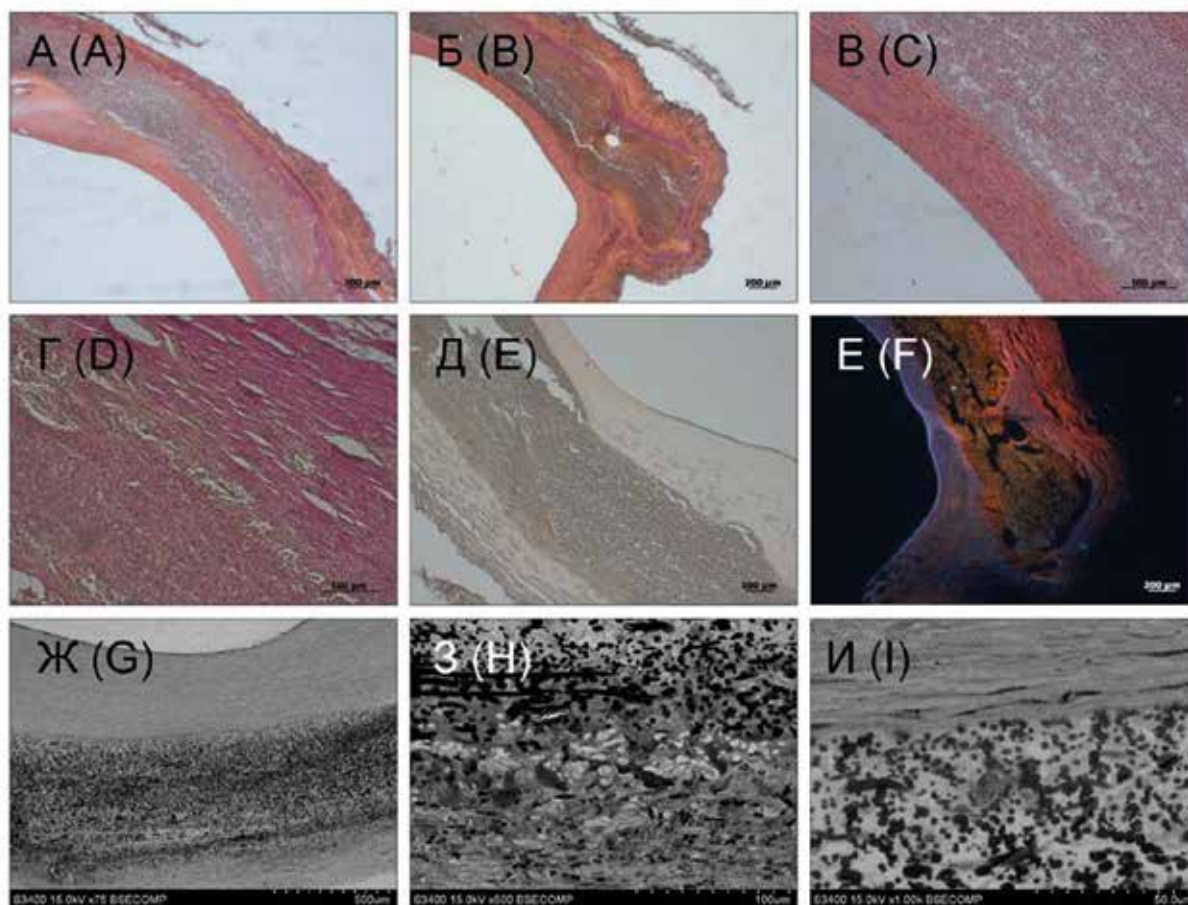


Рис. 1. Результаты гистологического исследования и сканирующей электронной микроскопии ФШ-заплат (спустя 2 мес. имплантации): А – В – окраска гематоксилин + эозин, увеличение $\times 50$, $\times 100$; Г – окраска по Ван Гизону, увеличение $\times 100$; Д – окраска ализариновым красным С, увеличение $\times 100$; Е – флуоресцентный снимок, окраска ядер клеток Dapi, увеличение $\times 50$; Ж – И – снимки сканирующей электронной микроскопии: Ж – общий вид участка среза сонной артерии с имплантированной ФШ-заплатой, увеличение $\times 75$; З – участок перехода между ФШ-заплатой и неоадвентицией, увеличение $\times 500$; И – участок перехода между неоинтимой и ФШ-заплатой, увеличение $\times 1000$

Fig. 1. Results of histological examination and scanning electron microscopy (SEM) of SF-patch (after 2 months of implantation): A – C – hematoxylin + eosin staining, magnification $\times 50$, $\times 100$; D – Van Gieson staining, magnification $\times 100$; E – staining with alizarin red C, magnification $\times 100$; F – fluorescent image, staining of Dapi cell nuclei, magnification $\times 50$; G – I – SEM images: G – general view of the section of the carotid artery with an implanted SF-patch, magnification $\times 75$; H – area of transition between the SF-patch and neo-intima, magnification $\times 500$; I – the area of transition between the neo-intima and the SF-patch, magnification $\times 1000$

Таблица. Толщина неоинтимы и неoadвентиции на разных сроках имплантации сосудистых заплат из фиброина шелка и ксеноперикарда
Table. Neointima and neoadventitia thickness at different stages of implantation of vascular patches from SF and XP

Сосудистый слой Vascular layer	ФШ-заплата SF-patch		КП-лоскут XP-flap	
	2 мес. 2 months	6 мес. 6 months	2 мес. 2 months	6 мес. 6 months
Неоинтима, мкм Neointima, μm	48,4 ± 5,99 [43,4; 53,4]	831 ± 108 [741; 921]*	20,2 ± 1,69 [18,8; 21,6]	696 ± 131 [586; 806]# °
Неoadвентиция, мкм Neoadventitia, μm	41,0 ± 7,81 [34,4; 47,5]	140 ± 18 [125; 155]*	17,2 ± 1,57 [15,9; 18,5]	181 ± 18 [132; 229]#

Примечание: ФШ - фиброин шелка, КП – ксеноперикард, * – статистически значимые различия по сравнению с «ФШ-заплата, 2 мес.» ($p < 0,05$), # – статистически значимые различия по сравнению с «КП-лоскут, 2 мес.» ($p < 0,05$), ° – статистически значимые различия по сравнению с «ФШ-заплата, 6 мес.» ($p < 0,05$).

Note: SF – silk fibroin, XP – xenopericardium, * – statistically significant differences compared to «SF-patch, 2 months» ($p < 0.05$), # – statistically significant differences compared to «XP-flap, 2 months» ($p < 0.05$), ° – statistically significant differences compared to «SF-patch, 6 months» ($p < 0.05$).

Эндотелиоподобные клетки (ЭПК), экспрессирующие vWF, непрерывным слоем покрывали всю поверхность неоинтимы, обращенную в просвет сосуда (рис. 2).

Неоинтима образована клетками с положительной окраской на α -актин. Эластиновые волокна не определялись (см. рис. 2). Коллагены III и IV типов пропитывают неоинтиму, в толще заплата представлены слабо (см. рис. 2). Клеточность заплата низкая в центральной части с увеличением в зонах, приближенных к анастомозам. Коллагеновые волокна III и IV типов выявлены преимущественно во внешней соединительнотканной капсуле, сформировавшейся вокруг заплата со стороны адвентиции (см. рис. 2). Неoadвентиция ярко выражена, наполнена фибробластоподобными клетками (см. таблицу, рис. 1). В толще заплата на границе с неoadвен-

тицией обнаруживались клетки воспалительного ряда с включенными в цитоплазму волокнами фиброина, единичные гигантские многоядерные клетки инородных тел, а также новообразованные кровеносные капилляры (см. рис. 1). В целом признаки биодеградации ФШ выражены незначительно, материал заплата демонстрирует структурную стабильность. Участков кальцификации не обнаружено.

Спустя 6 мес. имплантации ФШ-матрикса на его основе сформировалась полноценная трехслойная сосудистая ткань (рис. 3). Неоинтима была значительно гиперплазирована, ее толщина в проекции заплата была достоверно больше, чем на сроке 2 мес. (см. таблицу). Со стороны просвета сосуда неоинтима покрыта слоем ЭПК, экспрессирующих vWF (см. рис. 2, 3).

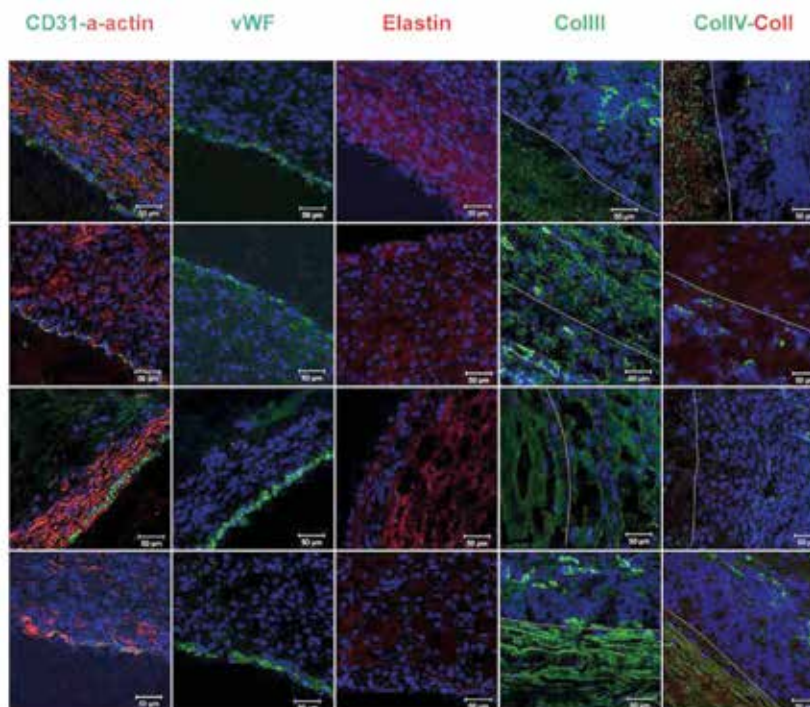


Рис. 2. Иммунофлуоресцентное окрашивание образцов ФШ-запат и КП-лоскутов: CD31 (зеленый), α -актин гладкомышечных клеток (красный), эластин (красный), коллаген III типа (зеленый), коллаген IV типа (зеленый), коллаген I типа (красный). Ядра клеток докрасшены DAPI (синий). Масштабная линейка 50 мкм. Линии на микрофотографиях разграничивают область заплата и область адвентиции

Fig. 2. Immunofluorescent staining of samples of SF-patches and XP-flaps: CD31 (green), α -SMA (red), elastin (red), type III collagen (green), type IV collagen (green), type I collagen (red). Cell nuclei are counterstained with DAPI (blue). Scale bar 50 μm . The lines in the micrographs demarcate the patch area and the adventitia area

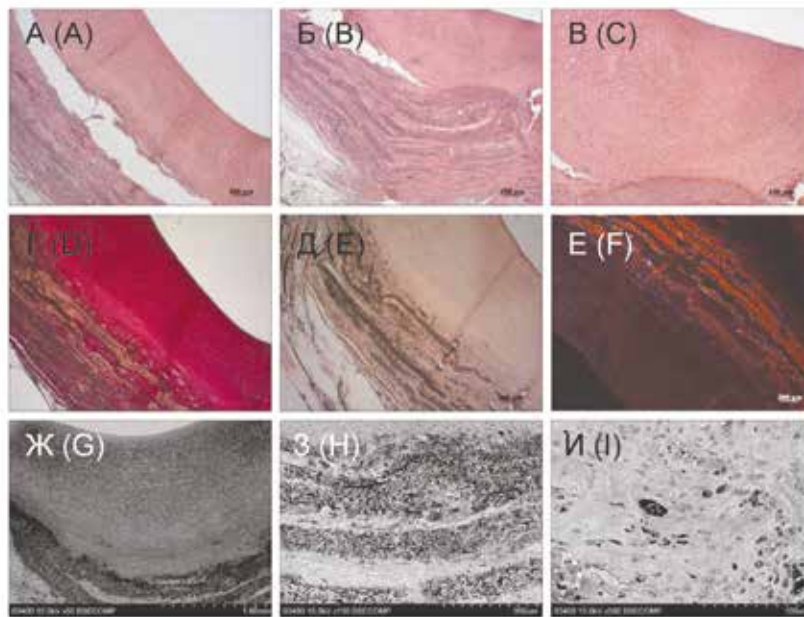


Рис. 3. Результаты гистологического исследования и сканирующей электронной микроскопии ФШ-заплаты (спустя 6 мес. имплантации): А – В – окраска гематоксилин + эозин, увеличение $\times 50$, $\times 100$; Г – окраска по Ван Гизону, увеличение $\times 50$; Д – окраска ализариновым красным С, увеличение $\times 50$; Е – флюоресцентный снимок, окраска ядер клеток Dapi, увеличение $\times 50$; Ж – И – снимки сканирующей электронной микроскопии: Ж – общий вид участка среза сонной артерии с имплантированной ФШ-заплатой, увеличение $\times 50$; З – участок перехода между неоинтимой и ФШ-заплатой, увеличение $\times 150$; И – зона анастомоза с единичными новообразованными кровеносными капиллярами, увеличение $\times 500$
 Fig. 3. Results of HE and SEM of the SF-patch (after 6 months of implantation): А – В – hematoxylin + eosin staining, magnification $\times 50$, $\times 100$; D – Van Gieson staining, magnification $\times 50$; E – staining with alizarin red C, magnification $\times 50$; F – fluorescent image, staining of Dapi cell nuclei, magnification $\times 50$; G – I – SEM images: G – general view of the section of the carotid artery with an implanted SF-patch, magnification $\times 50$; H – area of transition between the neointima and the SF-patch, magnification $\times 150$; I – anastomotic zone with single newly formed blood capillaries, magnification $\times 500$

Основную толщу неоинтимы составляли ГМК-подобные клетки, экспрессирующие α -актин (см. рис. 2). Через 6 мес. признаки ремоделирования ФШ-заплаты были выражены в большей степени, чем спустя 2 мес. имплантации – она была представлена расходящимися пластами фибрина, между которыми располагалась вновь сформированная ткань стенки сосуда (см. рис. 3).

Имплантированный ФШ-матрикс был наполнен клеточными элементами (макрофаги, фибробластоподобные и ГМК-подобные клетки, немногочисленные гигантские многоядерные клетки инородного тела), между которыми располагались пучки коллагеновых волокон. Кроме того, в толще ФШ-заплаты и в области анастомозов обнаруживались вновь образованные *vasa vasorum* (см. рис. 3). В неоадвентиции наблюдались все характерные для нее элементы: коллагеновые волокна, фибробластоподобные клетки, немногочисленные гигантские многоядерные клетки инородного тела, лимфоциты и *vasa vasorum*. Толщина неоадвентиции была в 3,4 раза больше, чем на сроке имплантации 2 мес. (см. таблицу, рис. 2, 3).

Таким образом, ремоделирование ФШ-заплаты шло по пути формирования трехслойной структуры, повторяющей нормальную стенку сонной артерии овцы. Постепенная биодеградация ФШ сопровождалась замещением собственной тканью стенки сосуда. Гиперплазия неоинтимы в проекции имплантированной ФШ-заплаты, вероятно, объясняется недостаточной комплаентностью материала и стенки артерии и требует дальнейшего поиска оптимального состава тканеинженерного матрикса.

Результаты имплантации КП-лоскутов в сонную артерию овцы

ГИ и СЭМ КП-лоскута после 2 мес. имплантации в стенку сонной артерии овцы показали, что материал сохранил характерную для бычьего перикарда коллагеновую структуру, отмечалось расслоение стенки заплаты по всей ее длине (рис. 4).

Толщина неоинтимы в проекции КП-лоскута достоверно не отличалась от таковой для ФШ-заплаты (см. таблицу, рис. 4). Эндотелизация внутренней поверхности неоинтимы проходила менее качественно – обнаруживались участки отсутствия монослоя ЭПК (см. рис. 4). Клетки эндотелия на всем протяжении экспрессировали vWF (см. рис. 2). В толще неоинтимы обнаружены α -актин-содержащие клетки, а также диффузно расположенные волокна коллагена III и IV типов (см. рис. 2). Наполненность клетками заплаты низкая, волокна эластина не визуализировались (см. рис. 2, 4). Неоадвентиция в среднем наполнена фибробластоподобными клетками, встречались единичные гигантские многоядерные клетки инородных тел, присутствовали в небольшом количестве коллагеновые волокна III и IV типов (см. таблицу, рис. 2, 4). На границе прилегания неоадвентиции к КП-заплате, а также в области анастомозов обнаруживались немногочисленные *vasa vasorum*. Кроме того, зона стыка КП-лоскута и собственной ткани артерии окружена валом клеток воспалительного ряда (см. рис. 4).

Спустя 6 мес. имплантации КП-лоскут сохранил свою структуру, несмотря на участки расслоения, которые наблюдались в области прилегания к неоинтиме и неоадвентиции (рис. 5).

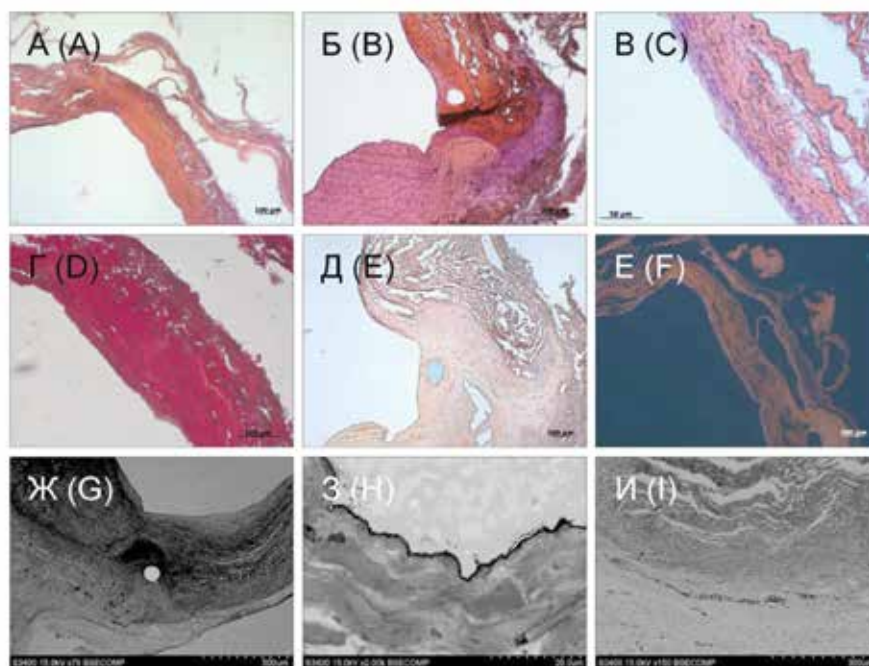


Рис. 4. Результаты гистологического исследования и сканирующей электронной микроскопии КП-лоскута (спустя 2 мес. имплантации): А – В – окраска гематоксилин + эозин, увеличение $\times 50$, $\times 100$, $\times 400$; Г – окраска по Ван Гизону, увеличение $\times 200$; Д – окраска ализариновым красным С, увеличение $\times 100$; Е – флюоресцентный снимок, окраска ядер клеток Дарі, увеличение $\times 50$; Ж – И – снимки сканирующей электронной микроскопии: Ж – область анастомоза, увеличение $\times 75$; З – эндотелиоподобные клетки на поверхности заплаты из КП, обращенной в просвет сосуда, увеличение $\times 2000$; И – участок перехода между КП-лоскутом и неоадвентицией, новообразованные *vasa vasorum*, увеличение $\times 150$
Fig. 4. Results of HE and SEM of the XP-flap (after 2 months of implantation): А – В – hematoxylin + eosin staining, magnification $\times 50$, $\times 100$, $\times 400$; D – Van Gieson staining, magnification $\times 200$; D – staining with alizarin red C, magnification $\times 100$; E – fluorescent image, staining of Dapi cell nuclei, magnification $\times 50$; G – I – SEM images: G – area of anastomosis, magnification $\times 75$; H – endothelial-like cells on the surface of the XP-flap, facing the lumen of the vessel, magnification $\times 2000$; I – area of transition between the XP-flap and neoadventitia, newly formed *vasa vasorum*, magnification $\times 150$

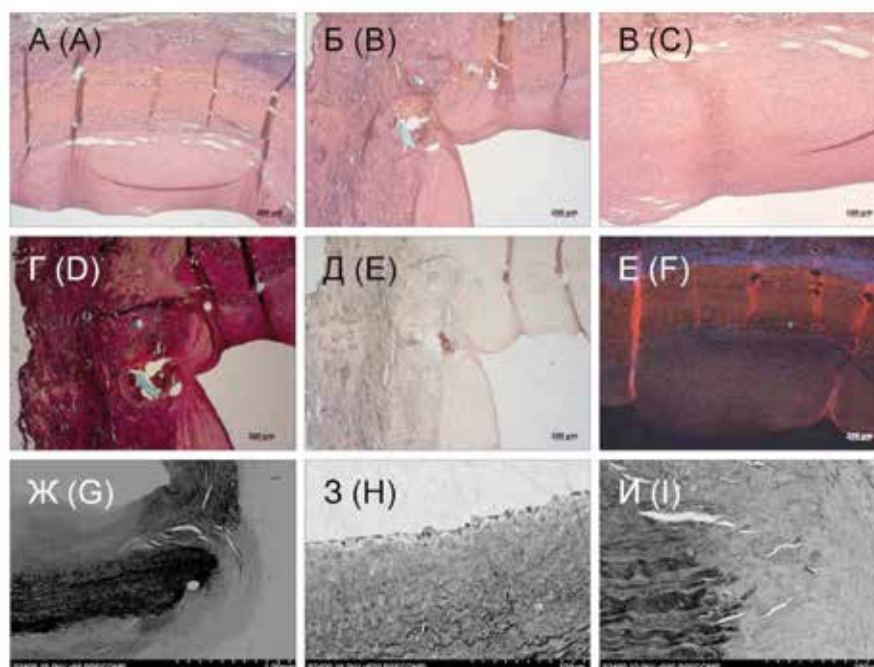


Рис. 5. Результаты гистологического исследования и сканирующей электронной микроскопии КП-лоскута (спустя 6 мес. имплантации): А – В – окраска гематоксилин + эозин, увеличение $\times 50$, $\times 100$; Г – окраска по Ван Гизону, увеличение $\times 50$; Д – окраска ализариновым красным С, увеличение $\times 50$; Е – флюоресцентный снимок, окраска ядер клеток Дарі, увеличение $\times 50$; Ж – И – снимки сканирующей электронной микроскопии: Ж – область анастомоза, увеличение $\times 50$; З – эндотелиоподобные клетки на поверхности неоинтимы, обращенной в просвет сосуда, увеличение $\times 500$; И – область анастомоза с новообразованными *vasa vasorum*, увеличение $\times 500$
Fig. 5. Results of HE and SEM of the XP-flap (after 6 months of implantation): А – В – hematoxylin + eosin staining, magnification $\times 50$, $\times 100$; D – Van Gieson staining, magnification $\times 50$; E – staining with alizarin red C, magnification $\times 50$; F – fluorescent image, staining of Dapi cell nuclei, magnification $\times 50$; G – I – SEM images: G – area of anastomosis, magnification $\times 50$; H – endothelial-like cells on the surface of the neointima facing the lumen of the vessel, magnification $\times 500$; I – area of anastomosis with newly formed *vasa vasorum*, magnification $\times 500$

Наполненность заплаты клетками невысокая, однако она выше на границе с неоинтимой и неoadвентицией (см. рис. 2, 5). С внутренней стороны сосуда в проекции КП-лоскута неоинтима гиперплазирована, но ее толщина уступала таковой для ФШ-заплат (см. таблицу, рис. 2, 3). Неоинтима представлена плоскими α -актин-содержащими клетками, присутствие эластических волокон не выявлено (см. рис. 2). Эндотелиальный слой рыхлый, прерывистый, легко слущивается. Экспрессия vWF слабая (см. рис. 2). Коллаген III типа в большом количестве присутствует во всем образце, в основном пропитывает ткани. Коллаген IV типа окрашен ярко, пропитывает заплату; в области неoadвентиции выявлены только отдельные секреторирующие клетки и их скопления (см. рис. 2). Со стороны неoadвентиции заплата окружена клетками воспалительного ряда, обнаружены *vasa vasorum*, которые присутствовали также в зонах анастомозов (см. рис. 5). Толщина неoadвентиции значительно увеличилась по сравнению со сроком имплантации 2 мес. (см. таблицу). В области прокола выявлен единичный участок кальцификации, который, вероятно, объясняется местной реакцией на шовный материал.

В целом ремоделирование КП-лоскута шло по пути образования трехслойной структуры, напоминающей архитектуру стенки сонной артерии овцы. Отличительной особенностью для КП-лоскута является наличие участков расслоения, что в дальнейшем может быть причиной преждевременной деградации материала сосудистой заплаты. Кроме того, гиперплазия неоинтимы свидетельствует о недостаточной совместимости имплантированного КП-лоскута и собственной стенки сосуда.

Обсуждение

Исследование ФШ как материала для тканевой инженерии нашло применение в различных ее областях [9, 10]. Его биологические свойства были изучены как в опытах *in vitro*, так и в экспериментах *in vivo* [11, 12]. Ранее в экспериментах *in vitro* нами было показано, что ФШ обладает хорошей гемосовместимостью и демонстрирует оптимальные матричные свойства и физико-механические характеристики [7].

Формирование неоинтимы и неoadвентиции, а также полноценная эндотелизация внутренней поверхности сосуда в проекции ФШ-заплат свидетельствуют о его достаточной биологической привлекательности для собственных клеток организма.

Обращает на себя внимание гиперплазия неоинтимы сосуда, которая наблюдалась спустя 6 мес. имплантации

ФШ-заплат в стенку сонной артерии овцы. Схожие данные были получены другими исследователями [13]. Это свидетельствует о недостаточной совместимости артериальной стенки и материала заплат по ряду причин. С одной стороны, повышенная жесткость ФШ [7] может вызывать нарушение ламинарного потока крови в сосуде с последующей активацией эндотелия и экспрессией прооксидантных, провоспалительных, прокоагулянтных и проапоптотических генов [14, 15]. Эндотелиальная дисфункция, возникающая в области имплантации [16], сопровождается нарушением регуляции эндотелиальной NO-синтазы и снижением выработки NO [17, 18]. Кроме того, локальная воспалительная реакция, протекающая с привлечением лейкоцитов и моноцитов в субэндотелиальную область [19], усугубляется активацией матричных металлопротеиназ и расщеплением белков внеклеточного матрикса [20].

В совокупности эти факторы способствуют миграции в область неоинтимы и пролиферации ГМК с ее последующей гиперплазией. Действительно, по данным гистохимического исследования, спустя 2 и 6 мес. имплантации ФШ-заплат в области гиперплазированной неоинтимы наблюдаются клетки, экспрессирующие α -актин – ГМК-подобные клетки (см. рис. 2). Следовательно, для дальнейшего использования ФШ в качестве материала, пригодного для изготовления сосудистых заплат, необходим поиск решений для преодоления проблемы гиперплазии неоинтимы.

Заключение

Ремоделирование имплантированных в сонную артерию овец ФШ-заплат и КП-лоскутов развивалось по пути формирования трехслойной структуры, напоминающей строение стенки сосуда. КП-лоскут отличался наличием участков расслоения заплаты и кальцификации в зонах анастомозов. Обнаруженная спустя 6 мес. имплантации гиперплазия неоинтимы сосуда в проекции КП-лоскута свидетельствует о недостаточной совместимости материала заплаты и артериальной стенки.

Отличительными особенностями ФШ-матрикса была их структурная стабильность спустя 2 и 6 мес. имплантации. Умеренная биорезорбция ФШ проходила с постепенным замещением собственной тканью стенки сосуда. Гиперплазия неоинтимы, сформировавшаяся на основе ФШ-заплат спустя 6 мес. имплантации, вероятно, также связана с недостаточной комплаентностью матрикса и сосудистой стенки и требует совершенствования состава материала.

Литература / References

- Mensah G.A., Roth G.A., Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(20):2529–2532. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.009.
- AbuRahma A.F., Avgerinos E.D., Chang R.W., Darling R.C. 3rd, Duncan A.A., Forbes T.L. et al. Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines for management of extracranial cerebrovascular disease. *J. Vasc. Surg.* 2022;75(1S):4–22. DOI: 10.1016/j.jvs.2021.04.073.
- Севостьянова В.В., Миронов А.В., Антонова Л.В., Тарасов Р.С. Применение сосудистых заплат для артериальной реконструкции, проблемы и перспективные технологии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019;8(3):116–129. Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Antonova L.V., Tarasov R.S. Vascular patches for arterial reconstruction, challenges and advanced technologies. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(3):116–129. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-116-129.
- Allen K.B., Adams J.D., Badyak S.F., Garrett H.E., Mouawad N.J., Oweida S.W. et al. Extracellular matrix patches for endarterectomy repair. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;11(8):1–13. DOI: 10.3389/fcvm.2021.631750.
- Liesker D.J., Gareb B., Looman R.S., Donners S.J.A., de Borst G.J., Zeebregts C.J. et al. Patch angioplasty during carotid endarterectomy using different materials has similar clinical outcomes. *J. Vasc. Surg.* 2023;77(2):559–566. DOI: 10.1016/j.jvs.2022.09.027.
- Wang M., Wang Y., Pan P., Liu X., Zhang W., Hu C. et al. A high molecular weight silk fibroin scaffold that resists degradation and promotes cell proliferation. *Biopolymers.* 2023;114(7):e23554. DOI: 10.1002/bip.23554.
- Prokudina E.S., Senokosova E.A., Antonova L.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Akentieva T.N. et al. New tissue-engineered vascular matrix based on regenerated silk fibroin: *in vitro* study. *Sovremennyye tehnologii v medicine.* 2023;15(4):41. DOI: 10.17691/stm2023.15.4.04.
- Антонова Л.В., Миронов А.В., Шабеев А.Р., Сильников В.Н., Кривкина Е.О., Матвеева В.Г. и др. Тканеинженерные сосудистые запла-

- ты – сравнительная характеристика и результаты преклинических испытаний на модели овцы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(4):94–108.
- Antonova L.V., Mironov A.V., Shabaev A.R., Silnikov V.N., Krivkina E.O., Matveeva V.G. et al. Tissue-engineered vascular patches: comparative characteristics and preclinical test results in a sheep model. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022;24(4):94–108. (In Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2022-4-94-108.
9. Ghorbani M., Vashghani-Farahani E., Azarpira N., Hashemi-Najafabadi S., Ghasemi A. Dual-crosslinked in-situ forming alginate/silk fibroin hydrogel with potential for bone tissue engineering. *Biomater. Adv.* 2023;153:213565. DOI: 10.1016/j.bioadv.2023.213565.
10. Dong Z., Peng R., Zhang Y., Shan Y., Ding W., Liu Y. et al. Tendon repair and regeneration using bioinspired fibrillation engineering that mimicked the structure and mechanics of natural tissue. *ACS Nano*. 2023;17(18):17858–17872. DOI: 10.1021/acsnano.3c03428.
11. Wuttisiriboon K., Tippayawat P., Daduang J., Limpai boon T. Three-dimensional silk fibroin-gelatin/chondroitin sulfate/hyaluronic acid-aloe vera scaffold supports in vitro chondrogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells and reduces inflammatory effect. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2023;111(8):1557–1570. DOI: 10.1002/jbm.b.35254.
12. Yan Y., Zhang W., Wu R., Guan T., Li Z., Tu Q. et al. Promising application of a novel biomaterial, light chain of silk fibroin combined with NT3, in repairment of rat sciatic nerve defect injury. *Int. J. Biol. Macromol.* 2023;240:124447. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.124447.
13. Chan A.H.P., Filipe E.C., Tan R.P., Santos M., Yang N., Hung J. et al. Altered processing enhances the efficacy of small-diameter silk fibroin vascular grafts. *Sci. Rep.* 2019;9(1):17461. DOI: 10.1038/s41598-019-53972-y.
14. Remuzzi A., Ene-Iordache B. Novel paradigms for dialysis vascular access: upstream hemodynamics and vascular remodeling in dialysis access stenosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;8(12):2186–2193. DOI: 10.2215/CJN.03450413.
15. Chiu J.J., Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol. Rev.* 2011;91(1):327–387. DOI: 10.1152/physrev.00047.2009.
16. Bonatti J., Oberhuber A., Schachner T., Zou Y., Hammerer-Lercher A., Mittermaier R. et al. Neointimal hyperplasia in coronary vein grafts: pathophysiology and prevention of a significant clinical problem. *Heart Surg. Forum.* 2004;7(1):72–87. DOI: 10.1532/hcf.910.
17. Lavin B., Gómez M., Pello O.M., Castejon B., Piedras M.J., Saura M. et al. Nitric oxide prevents aortic neointimal hyperplasia by controlling macrophage polarization. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34(8):1739–1746. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303866.
18. Bahnson E.S., Koo N., Cantu-Medellin N., Tsui A.Y., Havelka G.E., Vercammen J.M. et al. Nitric oxide inhibits neointimal hyperplasia following vascular injury via differential, cell-specific modulation of SOD-1 in the arterial wall. *Nitric Oxide.* 2015;44:8–17. DOI: 10.1016/j.niox.2014.10.009.
19. Cai Y., Nagel D.J., Zhou Q., Cygnar K.D., Zhao H., Li F. et al. Role of cAMP-phosphodiesterase 1C signaling in regulating growth factor receptor stability, vascular smooth muscle cell growth, migration, and neointimal hyperplasia. *Circ. Res.* 2015;116(7):1120–1132. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304408.
20. Rotmans J.I., Velema E., Verhagen H.J., Blankensteijn J.D., de Kleijn D.P., Stroes E.S. et al. Matrix metalloproteinase inhibition reduces intimal hyperplasia in a porcine arteriovenous-graft model. *J. Vasc. Surg.* 2004;39(2):432–439. DOI: 10.1016/j.jvs.2003.07.009.

Информация о вкладе авторов

Прокудина Е.С. – планирование эксперимента, имплантация сосудистых заплат, проведение гистологического исследования, анализ результатов, подбор литературных источников, написание текста статьи.

Сенокосова Е.А. – планирование эксперимента, изготовление сосудистых заплат, имплантация сосудистых заплат, оценка данных, обработка результатов.

Антонова Л.В. – контроль за выполнением эксперимента, согласование текста статьи.

Мухамадияров Р.А. – проведение сканирующей электронной микроскопии, оценка данных, интерпретация результатов.

Коселев В.А. – проведение сканирующей электронной микроскопии, оценка данных, интерпретация результатов.

Кривкина Е.О. – изготовление сосудистых заплат, подготовка и окраска гистологических препаратов.

Великанова Е.А. – иммунофлюоресцентная окраска образцов сосудистых заплат, конфокальная микроскопия препаратов, оценка данных, интерпретация результатов.

Кочергин Н.А. – контроль над выполнением эксперимента, согласование текста статьи.

Сведения об авторах

Прокудина Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-1991-6516.
E-mail: goddess27@mail.ru.

Сенокосова Евгения Андреевна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-9430-937X.
E-mail: sergeewa.ew@yandex.ru.

Антонова Лариса Валерьевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-8874-0788.
E-mail: antonova.la@mail.ru.

Мухамадияров Ринат Авхадиевич, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярной трансляционной и цифро-

Information on author contributions

Prokudina E.S. – an experiment planning, vascular patches implantation, histological examination conduction, analysis of results, literature sources selection, article writing.

Senokosova E.A. – an experiment planning, vascular patches making and implantation, data assessment, results processing.

Antonova L.V. – control over the experiment implementation, text approval.

Mukhamadiyarov R.A. – scanning electron microscopy performance, data assessment, interpretation of results.

Koshelev V.A. – scanning electron microscopy performance, data assessment, interpretation of results.

Krivkina E.O. – vascular patches making, preparation and staining of histological samples.

Velikanova E.A. – immunofluorescence staining of vascular patch samples, confocal microscopy of samples, data assessment, interpretation of results.

Kochergin N.A. – control over the experiment implementation, text approval.

Information about authors

Ekaterina S. Prokudina, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Visualization, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-1991-6516.
E-mail: goddess27@mail.ru.

Eugeniia A. Senokosova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Visualization, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-9430-937X.
E-mail: sergeewa.ew@yandex.ru.

Larisa V. Antonova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Visualization, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-8874-0788.
E-mail: antonova.la@mail.ru.

Rinat A. Mukhamadiyarov, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Molecular Translational and Digital Medicine, Research Institute

вой медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-5558-3229.

E-mail: muvara@kemcardio.ru.

Кошелев Владислав Александрович, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной трансляционной и цифровой медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-6840-1116.

E-mail: koshva@kemcardio.ru.

Кривкина Евгения Олеговна, младший научный сотрудник, лаборатория клеточных технологий, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-2500-2147.

E-mail: leonora92@mail.ru.

Великанова Елена Анатольевна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория клеточных технологий, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-1079-1956.

E-mail: velikanova_ea@mail.ru.

Кочергин Никита Александрович, канд. мед. наук, заведующий лабораторией тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-1534-264X.

E-mail: nikotwin@mail.ru.

 **Прокудина Екатерина Сергеевна**, e-mail: goddess27@mail.ru.

for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-5558-3229.

E-mail: muvara@kemcardio.ru.

Vladislav A. Koshelev, Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular Translational and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-6840-1116.

E-mail: koshva@kemcardio.ru.

Eugeniia O. Krivkina, Junior Research Scientist, Laboratory of Cell Technology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-2500-2147.


E-mail: leonora92@mail.ru.

Elena A. Velikanova, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Cell Technology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-1079-1956.

E-mail: velikanova_ea@mail.ru.

Nikita A. Kochergin, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Visualization, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-1534-264X.

E-mail: nikotwin@mail.ru.

 **Ekaterina S. Prokudina**, e-mail: goddess27@mail.ru.

Received October 5, 2023

Поступила 05.10.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-653>
УДК 616.2:612.231]-07

Исследование эффективности метода диагностики заболеваний дыхательной системы по анализу выдыхаемого воздуха с применением газоаналитического комплекса

Д.Е. Кульбакин^{1,3}, Е.В. Обходская^{1,2}, А.В. Обходский^{1,3}, Е.О. Родионов¹,
В.И. Сачков^{1,2}, В.И. Чернов^{1,3}, Е.Л. Чойнзонов¹

¹ Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634009, Российская Федерация, Томск, пер. Кооперативный, 5

² Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36

³ Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 30

Аннотация

Цель и масштаб исследования: изучить у пациентов зависимость состава выдыхаемого воздуха от патологических процессов, протекающих в дыхательной системе, в том числе рака легких, внебольничной пневмонии и COVID-19.

Материал и методы. Исследования проводились на базе газоаналитического комплекса с применением метода нейросетевого анализа данных. Газоаналитический комплекс включает полупроводниковые датчики, с помощью которых измеряются концентрации газовых компонентов в выдыхаемом воздухе с чувствительностью в среднем 1 ppm. По сигналам с датчиков нейронная сеть проводит классификацию и выявляет пациентов с теми или иными патологическими процессами.

Результаты. Статистический набор данных для обучения нейронной сети и проверки метода включал пробы от 173 пациентов. В нашем исследовании были взяты пробы выдыхаемого воздуха у групп пациентов со злокачественным новообразованием легких, пневмонией и COVID-19. В случае рака легких параметры диагностического прибора определены на следующих уровнях: чувствительность – 95,24%, специфичность – 76,19%. Для пневмонии и COVID-19 эти параметры составили 97,36 и 98,63% соответственно.

Заключение. С учетом известной ценности таких методов диагностики, как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), достигнутые в ходе исследования показатели чувствительности и специфичности газоаналитического комплекса отражают перспективность предлагаемой методики в диагностике опухолевых процессов у больных раком легких, COVID-19 и внебольничной пневмонией.

Ключевые слова:	рак легких, пневмония, COVID-19, газоаналитический комплекс, полупроводниковые датчики, искусственная нейронная сеть, скрининг пациентов.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 23-15-00177 «Теоретическое и клиническое обоснование молекулярной оценки состава выдыхаемого воздуха для диагностики онкологических заболеваний», https://rscf.ru/project/23-15-00177/ .
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (приказ о создании № 57-р от 23.12.2010 г.).
Для цитирования:	Кульбакин Д.Е., Обходская Е.В., Обходский А.В., Родионов Е.О., Сачков В.И., Чернов В.И., Чойнзонов Е.Л. Исследование эффективности метода диагностики заболеваний дыхательной системы по анализу выдыхаемого воздуха с применением газоаналитического комплекса. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):260–269. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-653

Обходская Елена Владимировна, e-mail: fil330a@yandex.ru.

Study of the effectiveness of diagnostic method for respiratory system diseases by analyzing the exhaled air using a gas analytical complex

Denis E. Kulbakin^{1, 3}, Elena V. Obkhodskaya^{1, 2}, Artem V. Obkhodskiy^{1, 3},
Evgeniy O. Rodionov¹, Victor I. Sachkov^{1, 2}, Vladimir I. Chernov^{1, 3},
Evgeny L. Choynzonov¹

¹ Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 5, Kooperativny per., Tomsk, 634009, Russian Federation

² National Research Tomsk State University, 36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

³ National Research Tomsk Polytechnic University, 30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Aim: To study in patients the dependence of the exhaled air composition on pathological processes occurring in the respiratory system, including: lung cancer, community-acquired pneumonia and COVID-19.

Material and Methods. The studies were carried out on the basis of a gas analytical complex using the method of neural network data analysis. The gas analytical complex includes semiconductor sensors that measure the concentrations of gas components in exhaled air with an average sensitivity of 1 ppm. Based on signals from sensors, the neural network classifies and identifies patients with certain pathological processes.

Results. The statistical data set for training the neural network and testing the method included samples from 173 patients. Our study collected exhaled air samples from groups of patients with lung cancer, pneumonia, and COVID-19. In the case of lung cancer, the parameters of the diagnostic device have been determined at the level of sensitivity – 95.24%, specificity – 76.19%. For pneumonia and COVID-19, these parameters were 97.36% and 98.63, respectively.

Conclusion. Taking into account the known value of diagnostic methods such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), the sensitivity and specificity indicators of the gas analytical complex achieved during the study reflect the promise of the proposed technique in the diagnosis of tumor processes in patients with lung cancer, COVID-19 and community-acquired pneumonia.

Keywords:	lung cancer, pneumonia, COVID-19, gas analytical complex, semiconductor sensors, artificial neural network, patient screening.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was supported by the Russian Science Foundation grant № 23-15-00177 «Theoretical and clinical substantiation of the molecular assessment of the composition of exhaled air for the diagnosis of oncological diseases», https://rscf.ru/en/project/23-15-00177 .
Adherence to ethical standards:	the study was approved by the Bioethical Committee of the Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (order of establishment No. 57-p of 23.12.2010).
For citation:	Kulbakin D.E., Obkhodskaya E.V., Obkhodskiy A.V., Rodionov E.O., Sachkov V.I., Chernov V.I., Choynzonov E.L. Study of the effectiveness of diagnostic method for respiratory system diseases by analyzing the exhaled air using a gas analytical complex. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):260–269. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-653 .

Введение

Анализ образцов выдыхаемого воздуха является одним из перспективных методов для массового скрининга населения [1–3]. Для количественного и качественного анализа веществ в этом методе часто применяют устройства газовой хроматографии-масс-спектрометрии или

приборы лазерной спектроскопии с флуориметрическими датчиками [4]. Несмотря на большое количество работ, показывающих эффективность этого метода при диагностировании опухолевой патологии дыхательной системы, для его реализации требуется высококвалифицированный персонал, на интерпретацию результатов затрачивается сравнительно много времени, оборудование для

проведения анализа является сложным в использовании и дорогостоящим.

В результатах немногочисленных экспериментальных исследований с пациентами для случая рака легкого доказано, что состав выдыхаемого воздуха в организме больных злокачественными новообразованиями в результате метаболизма изменяется [5–7]. Похожие исследования проводились и для пациентов с другими заболеваниями дыхательной системы.

Схожая картина складывается и с инфекционными заболеваниями и особенно проявляется при заболеваниях легких. Возможно, в острой фазе заболевания, например, при пневмонии, происходят структурные изменения всех звеньев газового обмена на уровне «альвеола-капилляр» [8]. Данные изменения приводят к нарушению диффузии различных молекул. Как показывает практика, молекулы кислорода и углекислого газа могут в большей или меньшей степени диффундировать через слои даже при их повреждении и поддерживать газовый состав крови у больных насколько это возможно в зависимости от степени дыхательной недостаточности [9].

Более сложные продукты обмена веществ, имеющие большую молекулярную массу, которые в норме определяются в небольших количествах в выдыхаемом воздухе, практически не будут проходить через функциональный слой газообмена «альвеола-капилляр» и будут выделяться другими экскреторными системами. Следовательно, в выдыхаемом воздухе ожидаемо будет снижение концентрации сложных молекул обмена веществ (спирты, эфиры, альдегиды и т. п.) и повышение их концентрации в крови и моче.

В России за 2021 г. было выявлено 580 415 случаев злокачественных новообразований. Прирост данного показателя по сравнению с 2011 г. составил 41% [10]. На 2020 г. в структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают второе место 14% от общего числа после болезней системы кровообращения, которые составляют 44% от общего числа заболеваний.

Согласно оценкам Международного агентства по изучению рака, в мире в 2020 г. диагностировано более 2,2 млн новых случаев злокачественных новообразований легкого и около 1,8 млн смертей от данной патологии [11]. Прогноз по раку легких остается плохим: даже при наличии достаточного количества ресурсов пятилетняя выживаемость находилась в пределах от 32,9% в Японии и до 13,3% в Великобритании в период 2010–2014 гг. [12].

По сравнению с другими распространенными видами, такими как рак предстательной железы и молочной железы, рак легких имеет гораздо более низкие показатели выживаемости. Долгосрочная выживаемость от рака легких оставалась постоянной и не улучшилась существенно за последние 20 лет. При этом достижения в области компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), хирургических методов и послеоперационного лечения, радиотерапии и новых химиотерапевтических агентов значительны [13].

В последние 3 года в связи с распространением COVID-19 большое внимание в мировом научном сообществе уделялось созданию методов для своевременной диагностики и лечения данной патологии. Это заболевание также можно отнести к патологии дыхательной системы. У большинства пациентов начальные симптомы COVID-19 имеют неспецифический характер и развива-

ются в течение первых 10 дней, что приводит к высокой степени распространения и препятствует диагностике заболевания на ранней стадии. При этом специфические изменения газового состава выдыхаемого воздуха у больных, инфицированных COVID-19, могут возникать уже на ранней стадии вследствие изменения патофизиологических процессов, протекающих в организме.

В ряде случаев поражение легких у больных COVID-19 сопровождается ложноотрицательными результатами лабораторного исследования мазков из рото- и носоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2 (до 23% по ряду исследований) [14]. В подобных ситуациях важна точная дифференциальная диагностика между пневмониями, вызванными COVID-19, и другими этиологическими факторами (вирус гриппа, бактериальные, микоплазменные пневмонии и т. д.). Дифференциальная диагностика в данном случае также будет основываться на особенностях патогенеза пневмоний, не связанных с COVID-19.

Поскольку биохимические процессы, протекающие при опухолевых процессах дыхательной системы, COVID-19 и внебольничной пневмонии, отличаются, высокочувствительные газовые датчики совместно с искусственной нейронной сетью (ИНС) могут обеспечить выявление особенностей газового состава выдыхаемого воздуха, характерных для отдельного заболевания.

Цель работы: исследование образцов выдыхаемого воздуха, полученных у пациентов с раком легкого, COVID-19 и внебольничной пневмонией, с обеспечением единства методики отбора проб на базе типовой газоаналитической системы [15]. На текущей стадии исследования с помощью обученной ИНС проводилась классификация пациентов с заболеваниями и здоровых по характерным сигнальным паттернам, регистрируемым с полупроводниковых газовых датчиков.

Материал и методы

В ходе исследования были взяты пробы выдыхаемого воздуха у 173 человек в возрасте от 18 до 75 лет.

Рентгенологические методы диагностики выполнялись на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetron Essenza 1,5 T и компьютерном томографе Siemens Somatom Emotion 6.

Эндоскопические методы диагностики осуществлялись на двух аппаратах: эндоскопической стойке OLYMPUS EVIS EXERA II серии 180 с применением бронхоскопов (диаметр – 4,8 мм) компании Olympus и эндоскопического видеоблока Karl Storz TELE PACK с применением жесткого телеларингоскопа (диаметр – 5,8 мм, угол зрения – 70°) и фибро-рино-фаринго-ларингоскопе (диаметр – 3,5 мм).

Ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи и органов брюшной полости выполнялось на аппарате Aloka SSD 5500 с использованием линейного датчика с частотой 10 МГц и конвексного – с частотой 3,5 МГц, с применением полипозиционного серошкального сканирования (В-режим) и цветового доплеровского картирования в реальном масштабе времени.

Все участники исследования были разделены на 4 группы (рис. 1): 1-я группа – 21 пациент с морфологически подтвержденными злокачественными новообразованиями в легких T1-4T0-3M0-1 фазы. Всем пациентам 1-й группы, согласно действующим международным стандартам и рекомендациям по диагностике злокачественных новообразований, было проведено комплексное об-

следование для уточнения распространенности и стадии опухолевого процесса. С этой целью были использованы методы эндоскопической и рентгенологической (спиральная компьютерная и магнитно-резонансная томографии (МРТ)) диагностики, а также в обязательном порядке выполнена морфологическая верификация новообразований по биопсийному материалу.

Во 2-ю группу вошли 38 человек с положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 путем иммунохроматографического анализа мазков из носо / ротоглотки. В 3-ю группу вошли 38 человек с подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии и отрицательным тестом на наличие РНК SARS-CoV-2. Всем пациентам 2-й и 3-й групп было проведено стандартное обследование для уточнения степени тяжести заболевания с

определением характерного поражения легочной ткани и дыхательной недостаточности. Для этого использовались методы рентгенологической диагностики (обзорная рентгенография легких, КТ легких) и / или ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей.

В контрольную 4-ю группу вошли 76 человек, у которых на момент проведения исследования не было ни анамнестически, ни по результатам ранее проведенного клинического, рентгенологического и лабораторного исследования данных о наличии злокачественной патологии, COVID-19 или внебольничной пневмонии. Критерии исключения из контрольной группы: злокачественное образование в анамнезе, наличие факта проведения любого лечения по поводу злокачественной опухолевой патологии, возраст до 18 лет, инфекционная болезнь, проводимое лечение антибиотиками, беременность или кормление грудью.

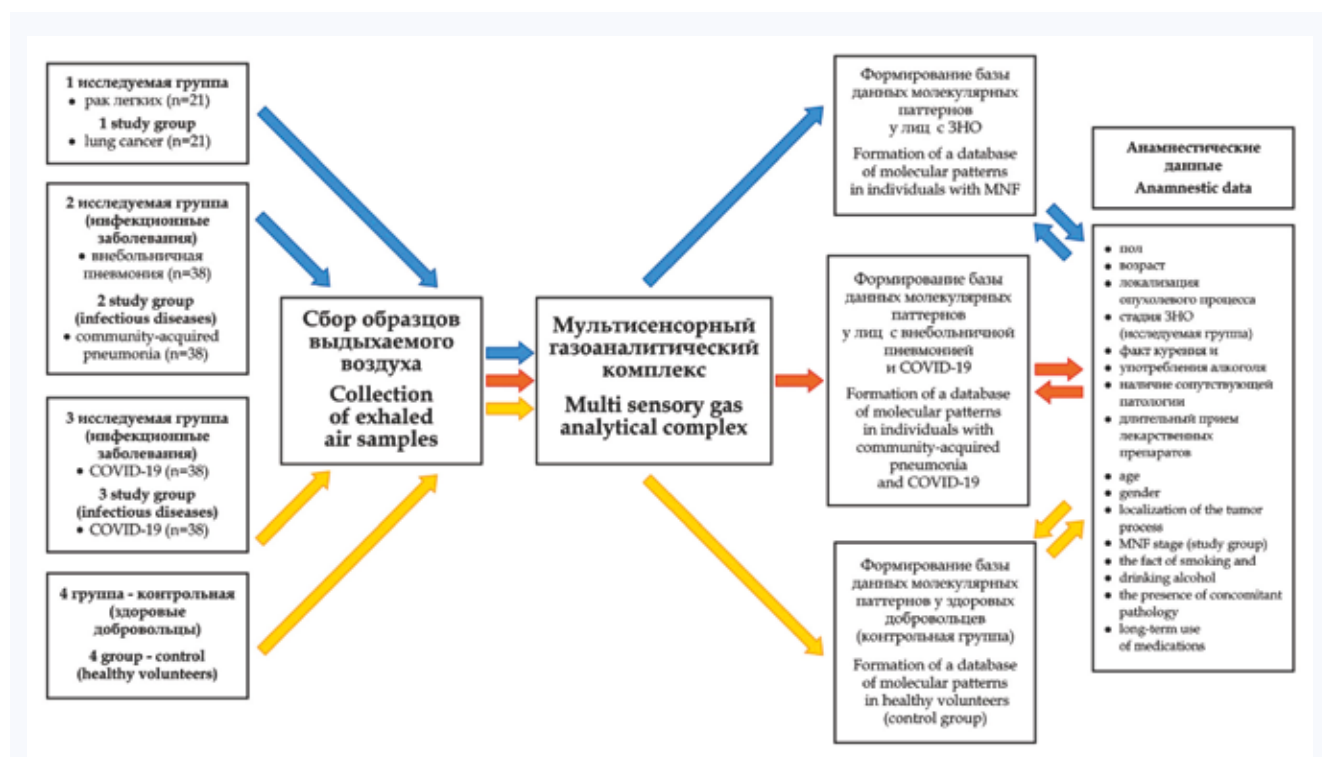


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Research design

Результаты исследования участников для решения задачи классификации с помощью ИНС были сгруппированы в три датасета. Датасет 1 включал результаты 21 человека из контрольной выборки (4-я группа) и всю 1-ю группу со злокачественными новообразованиями в легких (21 человек). Датасет 2 состоял из результатов всей контрольной 4-й группы (76 здоровых лиц) и суммированных данных о пациентах с COVID-19 и внебольничной пневмонией (76 больных). Датасет 3 включал 2-ю группу (38 пациентов с COVID-19) и 3-ю группу (38 пациентов с внебольничной пневмонией).

Отбор пробы воздуха каждого из 173 исследуемых человек проводился через мешок объемом 5 литров, состо-

ящий из двух слоев. Внешний слой сделан из материала EVON толщиной 90 мкм, а внутренний из VLDPE толщиной 50 мкм. Интервал времени от момента взятия пробы до ее обработки прибором не превышал 12 ч. До момента сбора образцов выдыхаемого воздуха пациенты воздерживались от приема еды и питья, кроме воды, не использовали какие-либо средства личной гигиены, такие как ароматизированное мыло или парфюмерию, а также воздерживались от курения и чистки зубов на протяжении 6 ч и более до момента обследования. Благоприятным временем для сбора образцов проб были утренние часы. У больных исследуемых групп образцы выдыхаемого воздуха забирались после проведения всех диагностических процедур.

Для сбора и хранения данных о пробах выдыхаемого воздуха от всех участников исследования применялся типовой газоаналитический комплекс на основе набора полупроводниковых датчиков [15]. Он состоит из пробоотборной камеры, внутри которой установлен измерительный модуль, содержащий 24 MOS датчика (табл. 1), 2 постоянно работающих вентиляторов, распределяющих воздух пробы равномерно по цилиндрической камере объемом 1 литр, а также модуль управления MCU (рис. 2). Перед установкой датчики предварительно прогревались в течение 200 ч. Это обеспечивает их очистку, согласно рекомендациям производителей. Сигналы со всех датчиков при каждом очередном запуске пробоотборного устройства нормируются с помощью управляемых потенциометров на уровень сигнала в диапазоне шкалы аналого-цифрового преобразователя и на один и тот же уровень ноля шкалы измерения.

Таблица 1. Датчики в составе газоаналитического комплекса
Table 1. Sensors of the gas analytical complex

№	Сенсор Sensor	Чувствительность Sensitivity
1	MP503	спирты, дымы, изобутан, метаналь alcohols, smoke, i-butane, methanal
2	WSP2110	толуол, бензен, метан toluene, benzene, methanal
3	MQ3	Спирты alcohols
4	MQ2	изобутан, пропан, метан, спирты, водород, дымы LPG, i-butane, propane, methane, alcohol, hydrogen, smoke
5	MQ7	CO CO
6	MQ131	O ₃ O ₃
7	MQ135	NH ₃ , NO _x , спирты, бензен, дымы, CO ₂ ammonia gas, sulfide, benzene, alcohol, smoke, CO ₂
8	MQ8	водород hydrogen

Окончание табл. 1
End of table 1

№	Сенсор Sensor	Чувствительность Sensitivity
9	MQ138	n-гексан, бензен, NH ₃ , спирты, дымы, CO n-hexane, toluene, acetone, alcohol, smoke, CO
10	TGS822	метан, CO, изобутан, n-гексан, бензен, этанол, ацетон methane, CO, isobutane, n-hexane, benzene, ethanol, acetone
11	TGS2602	этанол, толуол, NH ₃ , H ₂ S ethanol, toluene, NH ₃ , H ₂ S
12	TGS2620	метан, CO, изобутан, водород, этанол methane, CO, i-butane, hydrogen, ethanol
13	TGS2600	изобутан, водород, этанол i-butane, hydrogen, ethanol
14	TGS2603	водород, H ₂ S, этанол, метантиол, триметиламин и др. hydrogen, H ₂ S, ethanol, methanethiol, trimethylamine and others
15	MQ-6	Изобутан, пропан, сниженные углеводородные газы i-butane, propane, LPG
16	MQ-5	Горючие газы LPG, natural gas, town gas
17	MQ-9	Угарный газ, углеводородные газы CO, CH ₄ , LPG.
18	MQ-136	Сульфид водорода hydrogen, sulfide
19	MQ-137	Аммиак ammonia
20	MP-2	Пропан, дым C ₃ H ₈ , smoke
21	MP-5	Углеводороды, горючие газы LPG
22	TGS813	Метан, пропан, бутан methane, propane, butane
23	TGS2609	Окись углерода, водород, изобутан, алкоголь, метан CO, hydrogen, isobutane, alcohol, methane
24	TGS2610	Горючие газы LPG

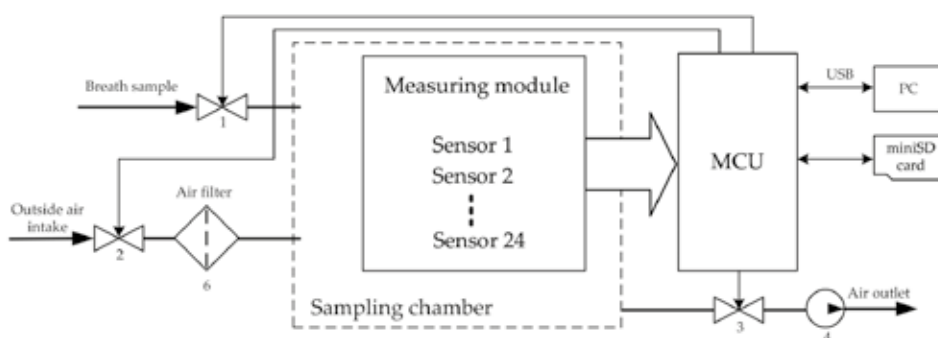


Рис. 2. Обобщенная структура газоаналитического комплекса

Fig. 2. Generalized structure of the gas analytical complex

Клапан (1) служит для забора пробы выдыхаемого воздуха из мешка, клапаны (2, 3) совместно с насосом – для продувки и очистки камеры. Датчики работают в режиме термоциклирования (3,5 с – нагрев, 5,5 с – охлаждение). До начала взятия пробы после включения прибора датчики прогреваются до тех пор, пока показания не выйдут на заданный постоянный уровень, это занимало до 30 мин. На протяжении всего времени стабилизации показаний датчиков насос продувает камеру. По завершению подготовки пробоотборного устройства осуществлялся ввод воздушной пробы из мешка, в результате чего по каждому отдельному измерению формировался массив значений из 24 числовых рядов.

Программное обеспечение модуля управления активирует процесс сбора данных в течение 90 с. Данные собираются с частотой дискретизации 50 Гц с каждого датчика. Режим термоциклирования между пробами не прерывается для исключения дестабилизации работы датчиков.

Методика анализа и используемый метод диагностики

Исследуемые и контрольная группа участников исследования были сопоставимы по полу и возрасту. Отбор проб проводился в помещении, где размещался газоаналитический комплекс, температура окружающего воздуха поддерживалась в среднем на уровне +24 °С. После проведения процедуры отбора проб пациенты находились под наблюдением в течение 30 мин для оценки их общего состояния. На начальном этапе исследования изучалось влияние патологии дыхательной системы именно на состав выдыхаемого воздуха. Поэтому весь набор данных при обработке не использовался. В дальнейшем учет дополнительных сведений (например, факт курения, пол, возраст и др.) при обработке данных может улучшить работу нейронной сети при классификации участников исследования и методику диагностики в целом.

После наполнения выдыхаемым воздухом мешок подключается к входному клапану пробоотборного устройства в составе газоаналитического комплекса. Для инъекции пробы воздуха в пробоотборную камеру открываются клапаны 1 и 3, затем на 2 с включается насос 4. Автоматизация процесса измерения обеспечивает всегда одинаковый объем вводимого воздуха для проб всех пациентов, равный 250 мл. После ввода пробы в камеру входной и выходной клапаны закрываются, начинается процесс сбора данных. Датчики на протяжении всего времени работы комплекса работают в режиме термоциклирования, и за время сбора данных измеряется несколько полных циклов. По завершении сбора данных включается продувка устройства очищенным воздухом.

Исходя из поставленных задач исследования, наиболее подходящим вариантом архитектуры нейронной сети для классификации здоровых добровольцев и пациентов с заболеваниями дыхательной системы является нейронная сеть прямого распространения типа персептрон. На вход нейронной сети подавались значения сигналов соотношения 4 и 1 периодов термоциклирования с 24 датчиков от точки остывание-нагрев до точки нагрев-остывание, всего 17 × 24 значений для каждого пациента. Общая размерность входного слоя нейронной сети составила 408. Размерность скрытого слоя составила 816 значений. Выходной слой – один нейрон, принимающий безразмерные значения в диапазоне от «-1» до «1».

Результаты и обсуждение

В ходе исследования проведено три серии экспериментов на трех датасетах, в которых определялись возможности нейронной сети для разделения здоровых лиц и пациентов с раком легкого, здоровых лиц и пациентов с COVID-19 или внебольничной пневмонией, пациентов с COVID-19 и пациентов с внебольничной пневмонией. Такой подход позволяет использовать характерные преимущества бинарных классификаторов. В перспективе подход может использоваться в диагностике заболеваний путем последовательного применения обученных нейронных сетей.

В первом эксперименте соотношение числа пациентов с раком легкого и здоровых лиц было одинаково, что необходимо для обеспечения высокого качества обучения ИНС. Результаты перекрестной проверки для датасета 1 представлены на рис. 3. Точность составила 85,71%, чувствительность – 95,24% (один больной раком легкого был неверно классифицирован), специфичность – 76,19%.

Здесь и далее на диаграммах по оси абсцисс откладывается порядковый номер участника эксперимента. Уточненный порог разделения проб здоровых добровольцев и пациентов с раком легких составил -0,25. Значение выходного нейрона выше порога разделения проб и до максимального значения (+1) для пациентов с раком легких означает верную работу классификатора, значение выходного нейрона менее -0,25 является для этой группы ошибочным. Для здоровых лиц верную работу классификатора означает значение выходного нейрона ниже порога разделения проб и до значения (-1), значение более -0,25 ошибочно для этой группы.

Во втором эксперименте на датасете 2 получены результаты, представленные на рис. 4. Точность диагностики составила 97,98%, чувствительность – 97,36%, специфичность – 98,63%. Уточненный порог разделения проб здоровых добровольцев и пациентов с COVID-19 или с внебольничной пневмонией составил 0,65. Если значение на выходном нейроне после обработки данных было выше порога, то нейронная сеть классифицировала пробу с патологией, если ниже – пробу здорового добровольца.

Результаты третьего эксперимента на датасете 3 представлены на рис. 5. Порог разделения проб равен нулю; если значение на выходном нейроне выше порога, то нейронная сеть классифицировала пробу от пациента с COVID-19, если ниже – то от пациента с внебольничной пневмонией. Точность классификации составила 94,87%, чувствительность – 97,5%, специфичность – 92,11%.

В таблице 2 приведены сводные результаты газоаналитического метода диагностики, основанного на применении полупроводниковых неселективных датчиков.

Таблица 2. Достигнутые параметры газоаналитического комплекса
Table 2. Achieved parameters of the gas analytical complex

Датасет для ИНС Dataset for ANN	Точность Precision	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity
1	85,71%	95,24%	76,19%
2	97,98%	97,36%	98,63%
3	94,87%	97,5%	92,11%

Примечание: ИНС – искусственная нейронная сеть.

Note: ANN – artificial neural network.

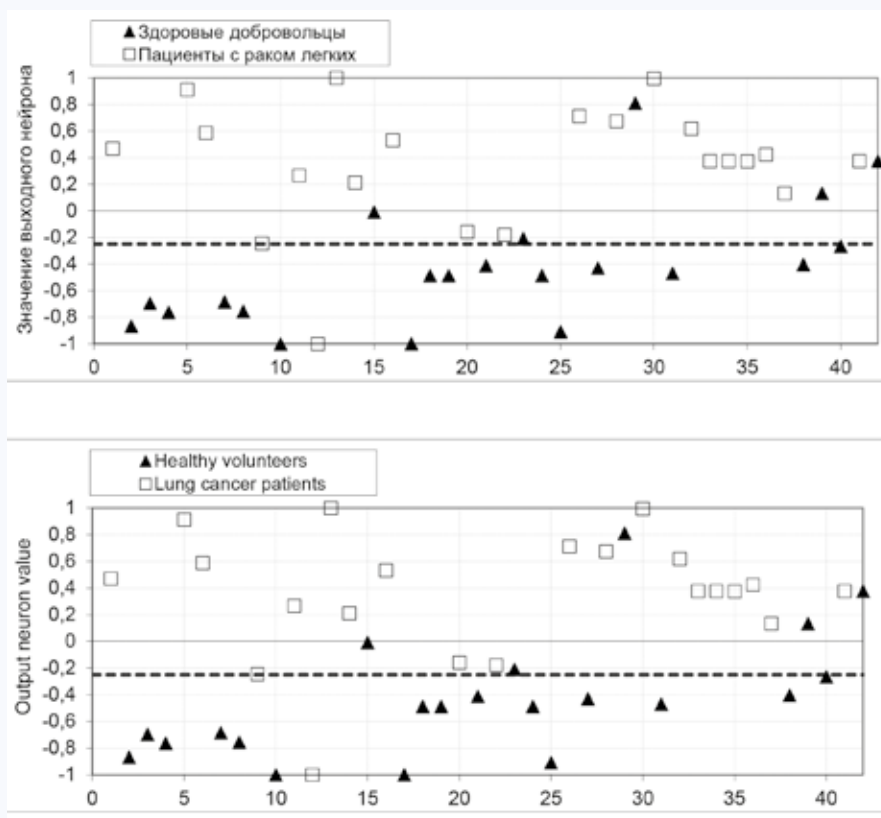


Рис. 3. Диаграмма распределения проб выдыхаемого воздуха при классификации здоровых добровольцев и пациентов с раком легких
Fig. 3 Scatter plot of exhaled air samples for classifying healthy volunteers and patients with lung cancer

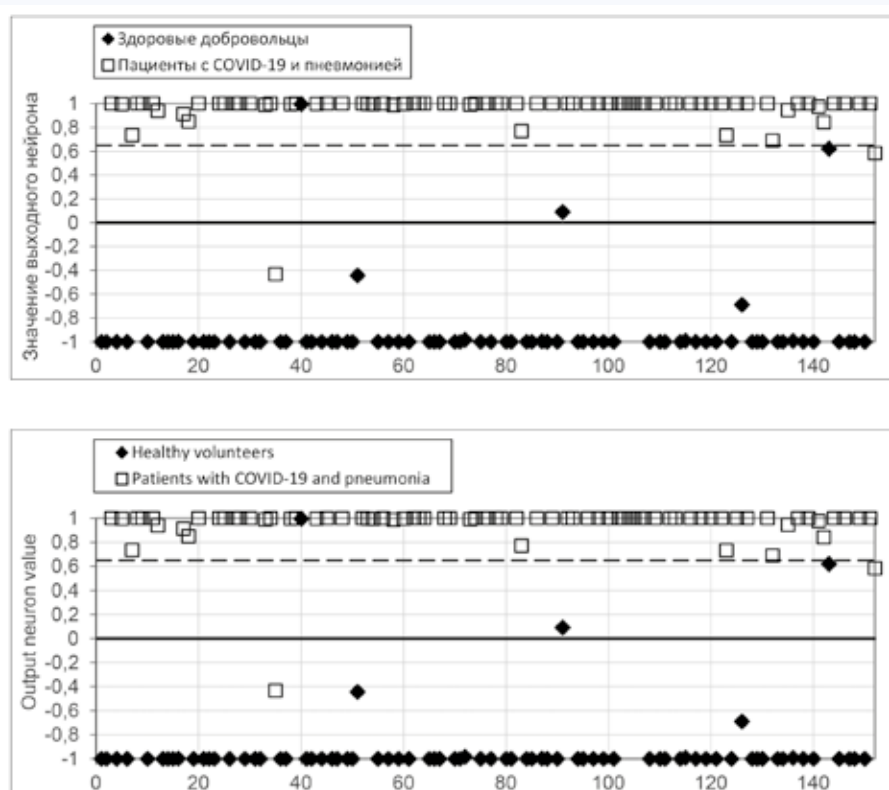


Рис. 4. Диаграмма распределения проб выдыхаемого воздуха при классификации здоровых добровольцев и одновременно пациентов с COVID-19 или внебольничной пневмонией
Fig. 4. Scatter plot of exhaled air samples for classifying healthy volunteers and simultaneously patients with COVID-19 and community-acquired pneumonia

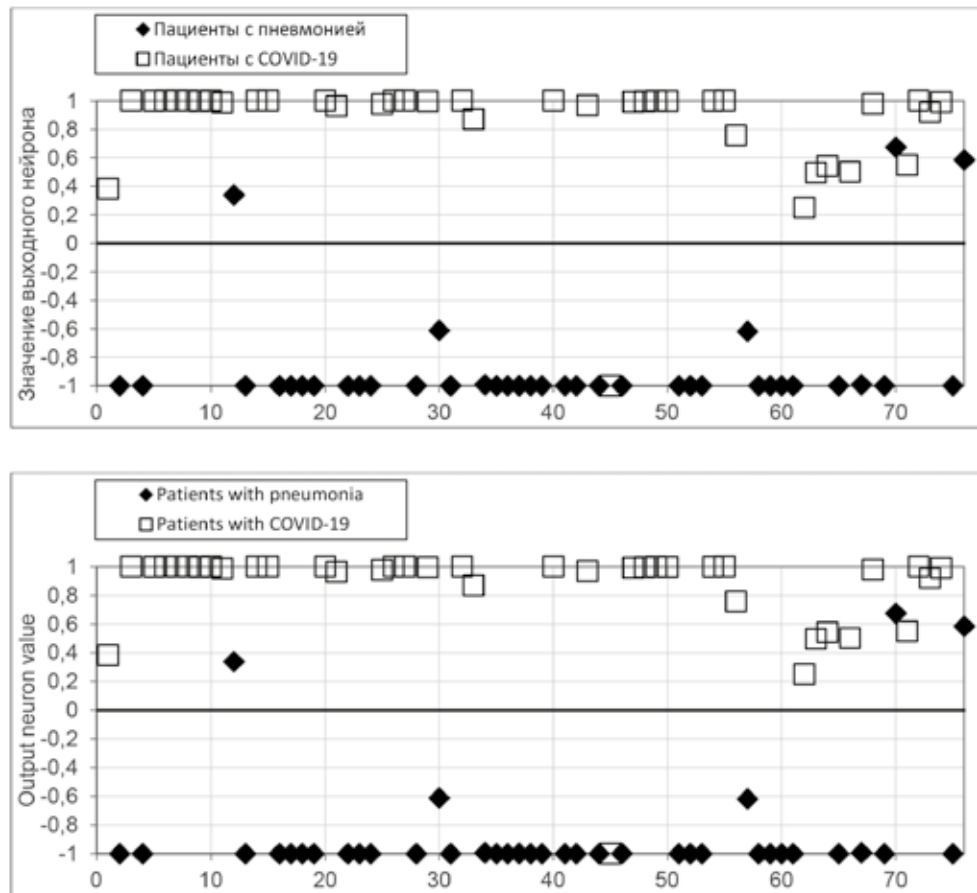


Рис. 5. Диаграмма распределения проб выдыхаемого воздуха при классификации пациентов с COVID-19 и внебольничной пневмонией
 Fig. 5. Scatter plot of exhaled air samples for classifying patients with COVID-19 and community-acquired pneumonia

Ученые г. Ухань (Китай) сообщили о неинвазивном подходе к выявлению и последующему наблюдению за лицами, находящимися в группе риска или имеющими инфекцию COVID-19, как инструменте, способном помочь в борьбе с пандемией [16]. В предлагаемом авторами методе используется неинвазивное устройство, состоящее из гибридной сенсорной матрицы на основе наноматериалов, которое может обнаруживать специфические для заболевания биомаркеры выдыхаемого воздуха для быстрой диагностики заболевания.

Проведенное исследование показывает, что для анализа состава выдыхаемого воздуха могут применяться стандартизированные серийно выпускаемые полупроводниковые сенсоры. COVID-19 существенно влияет на состав выдыхаемого воздуха, который сильно отличается от схожих по симптомам заболеваний, например, внебольничной пневмонии. Накопление данных по составу выдыхаемого воздуха и их систематизация в сочетании с технологиями нейронных сетей может привести к созданию устройств для неинвазивной диагностики целого ряда заболеваний, в том числе рака легких.

Анализ дыхания с целью скрининга опухолей в легких и других заболеваний дыхательной системы является быстро развивающейся областью. Ускорение темпов разработки надежной панели маркеров, которые могут быть применены для клинического использования, потребует стандартизированного подхода в трех ключевых обла-

стях, таких как разработка стандартизированных и гибких протоколов отбора проб дыхания, многоцентровые клинические испытания и понимание биохимических процессов, протекающих при развитии и прогрессировании заболеваний дыхательной системы.

Предложенная методика позволяет диагностировать рак легких с чувствительностью 95,24% и специфичностью 76,19%. Достаточно высокие значения операционных характеристик теста могут быть обусловлены наличием в выдыхаемом воздухе информативных маркеров рака легкого, которые улавливаются набором датчиков и различаются нейронной сетью с малой погрешностью. Задача детекции пациентов с COVID-19 или с внебольничной пневмонией в противовес здоровым лицам решена с достижением очень высоких характеристик метода: чувствительность – 97,36%, специфичность – 98,63%. Практически такие же параметры получены при дифференцировке случаев COVID-19 и пациентов с внебольничной пневмонией: чувствительность – 97,5%, специфичность – 92,11%.

Анализ газового состава выдыхаемого воздуха у пациентов с COVID-19 показал практически полное отсутствие молекулярно-сложных продуктов обмена веществ (эфирсы, спирты и др.), что является характерным признаком поражения газового обмена на уровне альвеола-капилляр и само по себе может являться диагностическим маркером COVID-19.

Заключение

Проведен анализ проб выдыхаемого воздуха у четырех групп людей: пациентов с раком легких, COVID-19, пациентов с пневмонией, не связанной с COVID-19, и здоровых добровольцев, которые на момент исследования не имели признаков респираторной инфекции, воспаления или опухолевого процесса в легких. Все полученные пробы оцифрованы с помощью разработанного газоаналитического комплекса.

С учетом известной диагностической ценности столь точных и дорогостоящих методов диагностики, как КТ и МРТ [17, 18], достигнутые в ходе исследования показатели чувствительности и специфичности газоаналитического комплекса наглядно отражают пер-

спективность предлагаемой методики в диагностике рака легких, COVID-19 и воспалительных заболеваний легких, не связанных с COVID-19. Отличительные особенности применяемого газоаналитического комплекса заключаются в неинвазивности методики, мобильности и возможности размещения в медицинских учреждениях разного уровня. Использование данного скринингового метода даст возможность осуществить отбор лиц, нуждающихся в детальном обследовании с применением традиционных методов диагностики (эндоскопические, рентгенологические и морфологические). Это повысит эффективность и своевременность выявления заболеваний на ранней стадии и позволит проводить функционально-щадящее лечение с сохранением высокого качества жизни.

Литература / References

- Krivaliucite A., Stock C., Leja M., Brenner H. Potential of non-invasive breath tests for preselecting individuals for invasive gastric cancer screening endoscopy. *J. Breath Res.* 2018;12(3):036009. DOI: 10.1088/1752-7163/aab5be.
- Opitz P., Herbarth O. The volatilome – investigation of volatile organic metabolites (VOM) as potential tumor markers in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2018;47(1):42. DOI: 10.1186/s40463-018-0288-5.
- Leunis N., Boumans M.-L., Kremer B., Din S., Stobberingh E., Kessels A.G.H. et al. Application of an electronic nose in the diagnosis of head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2013;124(6):1377–1381. DOI: 10.1002/lary.24463.
- Jia Z., Patra A., Kuty V.K., Venkatesan T. Critical review of volatile organic compound analysis in breath and in vitro cell culture for detection of lung cancer. *Metabolites.* 2019;9(3):52. DOI: 10.3390/metabo9030052.
- Feinberg T., Alkoby-Meshulam L., Herbig J., Cancilla J.C., Torrecilla J.S., Mor N.G. et al. Cancerous glucose metabolism in lung cancer – Evidence from exhaled breath analysis. *J. Breath Res.* 2016;10(2):026012. DOI: 10.1088/1752-7155/10/2/026012.
- Handa H., Usuba A., Maddula S., Baumbach J.I., Mineshita M., Miyazawa T. Exhaled breath analysis for lung cancer detection using ion mobility spectrometry. *PLoS One.* 2014;9(12):e1145557. DOI: 10.1371/journal.pone.0114555.
- Hakim M., Broza Y.Y., Barash O., Peled N., Phillips M., Amann A. et al. Volatile organic compounds of lung cancer and possible biochemical pathways. *Chem. Rev.* 2012;112(11):5949–5966. DOI: 10.1021/cr300174a.
- Yu Y., Fei A. Atypical pathogen infection in community-acquired pneumonia. *Biosci. Trends.* 2016;10(1):7–13. DOI: 10.5582/bst.2016.01021.
- Arnold F., Summersgill J., Ramirez J. Role of atypical pathogens in the etiology of community-acquired pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016;37(6):819–828. DOI: 10.1055/s-0036-1592121.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена. Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022:239.
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., editors. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. M.: NMRC named after P.A. Hertsen, Branch of the FSBI «NMRC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia; 2022:239. (In Russ.). URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el-versiya_compressed.pdf (08.11.2023).
- The Global Cancer Observatory (GCO): Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. URL: <https://gco.iarc.fr/> (11.10.2023).
- Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., Harewood R., Matz M., Nikšić M. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391(10125):1023–1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- Ghosal R., Kloer P., Lewis K.E. A review of novel biological tools used in screening for the early detection of lung cancer. *Postgrad. Med. J.* 2009;85(1005):358–363. DOI: 10.1136/pgmj.2008.076307.
- Levine-Tiefenbrun M., Yelin I., Uriel H., Kuint J., Schreiber L., Herzel E. et al. Association of COVID-19 RT-qPCR test false-negative rate with patient age, sex and time since diagnosis. *J. Mol. Diagn.* 2022;24(2):112–119. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2021.10.010.
- Chernov V.I., Choyznzonov E.L., Kulbakin D.E., Obkhodskaya E.V., Obkhodskiy A.V., Popov A.S. et al. Cancer diagnosis by neural network analysis of data from semiconductor sensors. *Diagnostics.* 2020;10(9):677. DOI: 10.3390/diagnostics10090677.
- Shan B., Broza Y.Y., Li W., Wang Y., Wu S., Liu Z. et al. Multiplexed nanomaterial-based sensor array for detection of COVID-19 in exhaled breath. *ACS Nano.* 2020;14(9):12125–12132. DOI: 10.1021/acsnano.0c05657.
- Becker M., Zaidi H. Imaging in head and neck squamous cell carcinoma: the potential role of PET/MRI. *Br. J. Radiol.* 2014;87(1036):20130677. DOI: 10.1259/bjr.20130677.
- Rivera M.P., Mehta A.C., Wahidi M.M. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl.):e142S–e165S. DOI: 10.1378/chest.12-2353.

Информация о вкладе авторов

Кульбакин Д.Е. – разработка устройства диагностики, разработка методики отбора проб, сбор экспериментальных данных.

Обходская Е.В. – разработка способа диагностики, разработка методики отбора проб, обработка экспериментальных данных, интерпретация результатов обработки экспериментальных данных.

Обходский А.В. – разработка устройства диагностики, обработка экспериментальных данных, интерпретация результатов обработки экспериментальных данных.

Родионов Е.О. – разработка устройства диагностики, разработка методики отбора проб, сбор экспериментальных данных.

Сачков В.И. – разработка способа диагностики, разработка методики отбора проб, интерпретация результатов обработки экспериментальных данных.

Information on author contributions

Kulbakin D.E. – diagnostic device development, development of sampling methodology, the experimental data capture.

Obkhodskaya E.V. – diagnostic method development, development of sampling methodology, experimental data processing, interpretation the results of experimental data processing.

Obkhodskiy A.V. – diagnostic device development, experimental data processing, interpretation the results of experimental data processing.

Rodionov E.O. – diagnostic device development, development of sampling methodology, the experimental data capture.

Sachkov V.I. – diagnostic method development, development of sampling methodology, interpretation the results of experimental data processing.

Chernov V.I. – diagnostic method development, development of sampling methodology, the experimental data capture, interpretation the results of experimental data processing.

Чернов В.И. – разработка способа диагностики, разработка методики отбора проб, сбор данных, интерпретация результатов обработки экспериментальных данных.

Чойнзон Е.Л. – разработка способа диагностики, интерпретация результатов обработки экспериментальных данных.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Кульбакин Денис Евгеньевич, д-р мед. наук, заведующий отделением опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3089-5047.

E-mail: kulbakin_d@mail.ru.

Обходская Елена Владимировна, канд. техн. наук, старший научный сотрудник, лаборатория химических технологий, химический факультет, Национальный исследовательский Томский государственный университет. ORCID 0000-0002-0708-7765.

E-mail: fil330a@yandex.ru.

Обходский Артём Викторович, канд. техн. наук, доцент, инженерная школа ядерных технологий, Национальный исследовательский Томский политехнический университет. ORCID 0000-0002-3996-0573.

E-mail: art707@yandex.ru.

Родионов Евгений Олегович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4980-8986.

E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru.

Сачков Виктор Иванович, д-р хим. наук, заведующий лабораторией химических технологий, химический факультет, Национальный исследовательский Томский государственный университет. ORCID 0000-0001-7866-274X.

E-mail: vicsachkov@gmail.com.

Чернов Владимир Иванович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, заведующий отделением радионуклидной терапии и диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8753-7916.

E-mail: chernov@tnimc.ru.

Чойнзон Евгений Лхамациренович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3651-0665.

E-mail: choynzonov@tnimc.ru.

 **Обходская Елена Владимировна**, e-mail: fil330a@yandex.ru.

Choyznzonov E.L. – diagnostic method development, interpretation the results of experimental data processing.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Denis E. Kulbakin, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center. ORCID 0000-0003-3089-5047.

E-mail: kulbakin_d@mail.ru.

Elena V. Obkhodskaya, Cand. Sci. (Tech.), Senior Research Scientist, Laboratory of Chemical Technologies, Chemical faculty, National Research Tomsk State University. ORCID 0000-0002-0708-7765.

E-mail: fil330a@yandex.ru.

Artem V. Obkhodskiy, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, School of Nuclear Technology, National Research Tomsk Polytechnic University. ORCID 0000-0002-3996-0573.

E-mail: art707@yandex.ru.

Evgeniy O. Rodionov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center; Assistant, Department of Oncology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-4980-8986.

E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru.

Victor I. Sachkov, Dr. Sci. (Chem.), Head of the Laboratory of Chemical Technologies, Chemical Faculty, National Research Tomsk State University. ORCID 0000-0001-7866-274X.

E-mail: vicsachkov@gmail.com.

Vladimir I. Chernov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center. ORCID 0000-0001-8753-7916.

E-mail: chernov@tnimc.ru.

Evgeny L. Choyznzonov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Head of the Department of Head and Neck Tumors of Cancer Research Institute, Head of Oncology Department of Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-3651-0665.

E-mail: choynzonov@tnimc.ru.

 **Elena V. Obkhodskaya**, E-mail: fil330a@yandex.ru.

Received October 5, 2023

Поступила 05.10.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-655>
УДК 616.98:578.834.1]-036.82/.86-037

Метод нахождения подмножеств согласованных признаков при прогнозировании эффективности реабилитации пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции

И.А. Ходашинский^{1,2}, И.Н. Смирнова^{1,3,4}, М.Б. Бардамова^{1,2}, К.С. Сарин^{1,2},
М.О. Светлаков^{1,2}, А.А. Зайцев¹, Е.В. Тицкая¹, А.В. Тонкошкурова¹,
И.И. Антипова¹, А.И. Ходашинская³, Т.Н. Зарипова¹

¹Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии, филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства»,
634050, Российская Федерация, Томск, ул. Розы Люксембург, 1

²Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники,
634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 40

³Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

⁴Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Республики Тыва,
667003, Российская Федерация, Республика Тыва, Кызыл, ул. Улуг-Хемская, 17

Аннотация

Коронавирусная инфекция вызывает длительно протекающий постковидный синдром, что определяет необходимость проведения медицинской реабилитации. Применение современных технологий машинного обучения для прогнозирования эффективности реабилитации способно персонифицировать процесс оказания помощи.

Цель: создание метода построения модели прогнозирования эффективности реабилитации пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы. В исследование были включены 64 пациента, поступившие на стационарный этап реабилитации после COVID-19, средний возраст составил $56,92 \pm 9,29$ лет. Для получения информации о состоянии здоровья пациентов были проведены физикальный осмотр, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), клинический и биохимический анализы крови, спирометрия. Полученная база данных была обезличена и трансформирована в набор данных для задачи классификации, выходной меткой которого являлся бинарный признак, свидетельствующий о наличии или отсутствии улучшения результата ТШХ как минимум на 15%. Апробация предложенного метода определения согласованного подмножества признаков проведена с использованием фильтров ReliefF, χ^2 и алгоритма минимальной избыточности и максимальной информативности, в качестве обертки применялся бинарный генетический алгоритм NSGA2. Проведено построение предварительных моделей машинного обучения на найденных подмножествах признаков линейным методом опорных векторов.

Результаты. В процессе апробации предложенного метода в задаче прогнозирования эффективности реабилитации пациентов после COVID-19 было выявлено подмножество признаков, позволившее достигнуть максимального значения коэффициента конкордации. Найденное множество включает следующие признаки: пол пациента, наличие сопутствующих заболеваний, одышка, кашель, наличие жалоб на желудочно-кишечный тракт, результат ТШХ, уровень D-димеров, оценка одышки по шкале Борга.

Заключение. Предложенный метод позволил определить признаки, имеющие наибольшую важность для прогноза эффективности реабилитации пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, реабилитация, прогнозирование, машинное обучение, алгоритмы фильтрации признаков.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Смирнова Ирина Николаевна, e-mail: irin-smirnova@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках Государственного задания «Разработка персонализированных технологий комплексной медицинской реабилитации лиц, перенесших COVID-19» (шифр 84.005.22.800).
Соответствие принципам этики:	настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом и выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами надлежащей клинической практики» (приказ МЗ РФ № 200 н от 01.04.2016 г.). У каждого пациента перед началом исследования получено информированное согласие.
Для цитирования:	Ходашинский И.А., Смирнова И.Н., Бардамова М.Б., Сарин К.С., Светлаков М.О., Зайцев А.А., Тицкая Е.В., Тонкошкурова А.В., Антипова И.И., Ходашинская А.И., Зарипова Т.Н. Метод нахождения подмножеств согласованных признаков при прогнозировании эффективности реабилитации пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):270–279. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-655 .

Method for finding subsets of consensus features in predicting the effectiveness of rehabilitation of patients after COVID-19

Ilya A. Hodashinsky^{1,2}, Irina N. Smirnova^{1,3,4}, Marina B. Bardamova^{1,2},
Konstantin S. Sarin^{1,2}, Mikhail O. Svetlakov^{1,2}, Alexey A. Zaitsev¹,
Elena V. Tickaya¹, Anna V. Tonkoshkurova¹, Inna I. Antipova¹,
Antonina I. Hodashinskaya³, Tatiana N. Zaripova¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation of Balneology of the Federal Medical and Biological Agency (branch of Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy),
1, Rozy Lyuksemburg str., Tomsk, 634050, Russian Federation

² Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics,
40, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

⁴ Research Institute of Medical and Social Problems and Management of the Russian Federation,
17, Ulug-Khemska str., Kyzyl, 667003, Republic of Tyva,

Annotation

Coronavirus infection causes long-term post-Covid syndrome, which determines the need for medical rehabilitation. The use of modern machine learning technologies to predict the effectiveness of rehabilitation can personalize the process of providing assistance.

Aim: To create a method for constructing a model to predict the effectiveness of patients rehabilitation who have suffered COVID-19.

Material and Methods. The study included 64 patients admitted for inpatient rehabilitation after COVID-19. The average age was 56.92±9.29 years. To obtain information about the patients' health status, a physical examination, six-minute walk test (SHT), clinical and biochemical blood tests, and spirometry were performed in order to obtain information about the health status of the patients. The collected data were anonymized and transformed into a data set for the classification task, the output label of which was a binary attribute indicating the presence or absence of an improvement in the six-minute walk test result by at least 15 %. The proposed method for determining a consistent subset of features was tested by ReliefF, χ^2 filters and the minimum redundancy and maximum information content algorithm; the binary genetic algorithm NSGA2 was used as a wrapper. The construction of preliminary machine learning models on the found subsets of features using the linear support vector machine was carried out.

Results. In the process of testing the proposed method in the task of predicting the effectiveness of rehabilitation of patients after COVID-19, a subset of signs was identified that made it possible to achieve the maximum value of the concordance

coefficient. The found set includes the following characteristics: gender, concomitant diseases, shortness of breath, cough, complaints about the gastrointestinal tract, six-minute walk test result, D-dimer level, assessment of shortness of breath according to the Borg scale.

Conclusion. The proposed method allowed identifying the signs that are of the greatest importance for predicting the effectiveness of patients' rehabilitation who have had COVID-19.

Keywords:	coronavirus infection COVID-19, rehabilitation, forecasting, machine learning, feature filtering algorithms.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was carried out within the framework of the State assignment "Development of personalized technologies for comprehensive medical rehabilitation of persons who have suffered COVID-19" (code 84.005.22.800).
Adherence to ethical standards:	this study was approved by the local ethical committee and was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical Principles of Scientific Medical Research with Human Participation", and "Rules of good clinical practice" (order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 200-n from 01.04.2016). Informed consents were received before starting the study.
For citation:	Hodashinsky I.A., Smirnova I.N., Bardamova M.B., Sarin K.S., Svetlakov M.O., Zaitsev A.A., Tickaya E.V., Tonkoshkurova A.V., Antipova I.I., Hodashinskaya A.I., Zaripova T.N. Method for finding subsets of consensus features in predicting the effectiveness of rehabilitation of patients after COVID-19 coronavirus infection. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):270–279. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-655 .

Введение

Инфекционное заболевание COVID-19, вызываемое новым пандемическим штаммом коронавирусов SARS-CoV-2, продолжает оставаться актуальной мировой медицинской и социально-экономической проблемой. Согласно опубликованным данным, у переболевших COVID-19 могут длительно сохраняться такие клинические симптомы, как кашель, одышка, в том числе и при незначительной физической активности, формироваться гипо- или атрофия мышц, артериальная гипертензия или гипотензия, что определяет актуальность проведения медицинской реабилитации [1–4].

Парадигма современной медицины придает колоссальное значение организационной модели медицинской помощи, основанной на подборе индивидуальных лечебных, диагностических и превентивных средств, оптимально подходящих конкретному индивидууму. В последние годы в медицине для интеллектуального анализа данных все шире используются современные технологии машинного обучения (МО), с помощью которых разрабатываются модели, обеспечивающие более высокую точность предсказания исходов заболевания. Все сказанное актуализирует проведение настоящего клинического исследования по созданию автоматизированной программы отбора информативных признаков и алгоритма построения прогностической модели для оценки эффективности медицинской реабилитации лиц, перенесших COVID-19.

Цель исследования: разработка нового метода нахождения согласованного подмножества признаков и его апробация в задаче построения модели прогнозирования эффективности реабилитации пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.

Материал и методы

В клиническом исследовании приняли участие 64 пациента мужского (28,13%) и женского (71,87%) пола, поступившие на стационарный этап медицинской реабили-

литации спустя 30–40 дней после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, средний возраст которых составил $56,92 \pm 9,29$ лет. Диагноз «Коронавирусная инфекция COVID-19» в 100% случаев подтвержден положительным результатом лабораторного исследования биологического материала на наличие ПНК SARS-CoV-2. Вирусная двухсторонняя пневмония как вариант клинической реализации патологического процесса выявлена у 100% участников клинического исследования. При этом, согласно результатам компьютерной томографии (КТ) легких, у 39,1% пациентов объем уплотненной легочной ткани в легких с наибольшим поражением составил < 25% объема легких (КТ-1), у 56,3% – 25–50% объема легких (КТ-2), у 4,6% – 50–75% объема легких (КТ-3). Сопутствующая патология наиболее часто была представлена хронической болезнью почек градаций С2 и С3, согласно классификации КДИГО (Kidney Disease Improving Global Outcomes – KDIGO) (92,2%), артериальной гипертензией (АГ, в 79,7% случаев), дислипидемией (в 70,3% случаев), ожирением (в 45,3% случаев).

В структуре жалоб участников клинического исследования преобладали жалобы на общую слабость и быструю утомляемость (100%, $n = 64$), одышку (96,8%, $n = 62$), нарушение сна (85,9%, $n = 55$), сердцебиение (70,3%, $n = 45$). Несколько реже фиксировались жалобы на головную боль различной локализации и интенсивности (51,56%, $n = 33$), метеоризм (23,43%, $n = 15$), тошноту (12,5%, $n = 8$), склонность к запорам (6,25%, $n = 4$).

Критериями включения в исследование стали: информированное согласие пациента; наличие верифицированного диагноза «Коронавирусная инфекция COVID-19»; анамнестическое отсутствие хронических инфекционных заболеваний (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, рецидивирующая герпетическая и др.), способных провоцировать развитие схожих нарушений функционирования физиологических систем организма; отсутствие противопоказаний для проведения медицинской реабилитации с применением лечебных физических факторов.

Настоящее клиническое исследование было одобрено локальным этическим комитетом и выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами надлежащей клинической практики» (приказ МЗ РФ № 200 н от 01.04.2016 г.).

Для решения поставленных задач пациенты методом простой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были распределены в две сопоставимые по основным клиническим, функциональным и лабораторным характеристикам группы. Пациенты группы сравнения (группа I, $n = 32$) получали базовый реабилитационный комплекс, компонентами которого являлись лечебная физкультура, психологическое тестирование и коррекция психологических нарушений, БОС-терапия с элементами дыхательного тренинга, ручной массаж грудной клетки, сухие углекислые ванны, спелеотерапия, физиотерапевтические процедуры. В реабилитационный комплекс пациентов основной группы (группа II, $n = 32$) помимо процедур, представленных выше, включался внутренний прием пробиотического препарата.

В целях формирования доказательной базы эффективности реабилитационных мероприятий выполнялись исследовательские процедуры:

1. Физикальный осмотр с оценкой выраженности клинических проявлений патологического процесса по 4-балльной шкале [5] и одышки по шкале «Medical Research Council» (mMRC) [6], способности переносить гипоксию по тестам с задержкой дыхания на выдохе (проба Генчи) и на вдохе (проба Штанге).

2. Клиническое исследование крови с определением степени выраженности эндогенной интоксикации по результатам лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) [7].

3. Определение адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы – индекса функциональных изменений (ИФИ) по Р.М. Баевскому (1997).

4. Оценка степени напряженности адаптационных механизмов организма по Л.Х. Гаркави (1998).

5. Биохимические и иммунологические методы исследования с использованием биохимического анализатора Cobas C 111 (Roche Diagnostics, Швейцария), автоматического коагулометра «Insula 500» (Rayto, Китай) и наборов реагентов «Roche Diagnostics» (Roche Diagnostics, Швейцария), «Вектор-БЭСТ» (Новосибирск, Россия) для определения содержания в крови общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, триацилглицеридов, активности трансаминаз, уровня билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, общего белка, альбуминов, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, интерлейкинов 1 β (ИЛ-1 β), 4 (ИЛ-4), 6 (ИЛ-6), 10 (ИЛ-10), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), высокочувствительного С-реактивного белка, фибриногена.

6. Исследование кишечной микробиоты методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (PCR-real time) с флуоресцентной детекцией.

7. Исследование функции внешнего дыхания по данным спирометрии на аппарате «Спироспектр» (ООО «Нейрософт», Иваново, Россия), определение физической работоспособности по данным теста шестиминутной ходьбы (ТШХ).

8. Оценка качества жизни и психологического статуса пациентов с использованием опросника SF-36, методики

Спилбергера – Ханина, шкалы психологического стресса PSM-25, шкалы астении MFI-20.

С целью выявления наиболее информативных признаков для прогнозирования эффективности реабилитации пациентов была поставлена следующая задача: по входным признакам, соответствующим состоянию здоровья до прохождения курса реабилитации, необходимо спрогнозировать, улучшится ли результат прохождения пациентом ТШХ на 15% по сравнению с результатом этого теста до реабилитации. Результат этого теста позволяет судить о наличии или отсутствии положительной динамики восстановления здоровья организма пациента.

Выходная метка для задачи классификации сформирована путем вычисления процента улучшения результата ТШХ. В метке класса выставлялась единица при значении $\geq 15\%$, в ином случае метка равнялась нулю. Коэффициент дисбаланса разных классов оказался примерно равен 1,3, что позволяет считать набор данных сбалансированным.

Подготовка данных для обучения модели

Для проведения исследования был подготовлен набор данных из 58 признаков, включающих анамнез пациентов, а также показатели физиологических и лабораторных исследований 64 пациентов до начала реабилитации. Не были включены в набор расчетные признаки (индексы) и признаки с существенным количеством пропусков (общий белок, альбумины, высокочувствительный С-реактивный белок, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза). Первые – в соответствии с гипотезой о том, что расчетные данные являются избыточными для обучения, вторые – ввиду отсутствия данных.

Некоторые номинальные признаки были объединены в группы. Так, исходные признаки «степень выраженности жалоб на боль в области сердца», «степень выраженности жалоб на сердцебиение», «степень выраженности жалоб на перебои в сердцебиении» были совмещены в бинарный признак «наличие жалоб на сердечно-сосудистую систему». Объединенный признак принимал значение единицы в том случае, когда у пациента как минимум в одном из отдельных признаков имелось ненулевое значение. Причина объединения заключается в том, что распределение исходных признаков несбалансированное, а объема данных для отдельной обработки таких признаков мало.

Постановка задачи определения согласованного подмножества признаков

Выделяют два подхода к решению проблемы определения минимального набора переменных при решении задач классификации: непосредственно отбор информативных признаков, при котором производится отсеивание лишних переменных, и извлечение признаков, подразумевающее генерацию новых переменных на основе исходных. Традиционные методы формирования набора новых признаков включают анализ главных компонент, линейный дискриминантный анализ и корреляционный анализ. Они не предоставляют информации, каким образом формируются новые признаки, поэтому не могут быть использованы в контексте задачи построения интерпретируемой модели. Методы отбора признаков можно разделить на две категории: фильтры и обертки. Методы фильтров основаны на заданных метриках, та-

ких как энтропия, распределение вероятностей или взаимная информация, и не предполагают использования алгоритма классификации в процессе отбора признаков. Методы фильтрации относительно устойчивы к переобучению, но могут не выбрать наилучшее подмножество признаков для классификации или регрессии. Методы обертки используют классификатор для оценки подмножества признаков, а сам классификатор «завернут» в цикл отбора признаков. Фильтры и обертки имеют свои преимущества и недостатки. Преимущества методов на основе фильтров включают их масштабируемость и лучшую производительность. Общим недостатком фильтров является то, что отсутствие взаимодействия с классификатором и игнорирование учета взаимосвязи между признаками часто приводит к снижению точности классификации [8, 9].

Алгоритмы фильтрации разнообразными способами оценивают важность признаков для определения выходной переменной и присваивают веса, исходя из своих оценок. Обнаружение подмножества признаков с согласующимися весовыми коэффициентами, полученными от группы различных фильтров, говорило бы об универсальности данного подмножества признаков в рамках имеющейся задачи прогнозирования.

Формально постановку задачи поиска согласованного подмножества признаков можно представить следующим образом. Дано множество признаков $F = \{f_1, f_2, \dots, f_n\}$ и множество методов отбора признаков $M = \{M_1, M_2, \dots, M_m\}$. Для любого подмножества признаков $F = \{f_1, f_2, \dots, f_k\}$ методы находят веса признаков W_{ij} , где i – номер метода, j – индекс признака в подмножестве F ($i = 1, \dots, m; j = 1, \dots, k$). Необходимо отыскать подмножество F , которое, с одной стороны, имеет максимальное количество признаков, а с другой стороны, обладает максимальной согласованностью весовых коэффициентов выбранных признаков. Таким образом, нахождение подмножества F – это многокритериальная задача оптимизации.

Метод нахождения согласованного подмножества признаков на основе фильтров и многокритериальных метаэвристических алгоритмов

Для решения поставленной выше задачи оптимизации необходимо формализовать подмножество признаков F в виде численного вектора. Мы предлагаем использовать бинарный вектор вида $F = [s_1, s_2, \dots, s_n]^T$, где $s_i = 1$, если i -й признак присутствует в подмножестве F , и $s_i = 0$ в противном случае ($i = 1, \dots, n$).

Поставленная задача многокритериальной оптимизации относится к классу NP-трудных задач, которая может быть решена с помощью дискретных приближенных алгоритмов, например, метаэвристических. Однако применение метаэвристик на данных с высокой размерностью является вычислительно трудоемким процессом. На таких данных целесообразно применять более простые алгоритмы фильтрации признаков, которые разнообразными средствами оценивают зависимость между признаками и выходной переменной. Выходом алгоритма фильтрации, как правило, являются весовые оценки признаков, по которым признаки можно ранжировать. Проблема использования фильтров заключается в том, что фильтры опираются на различные особенности данных, и получаемые разными алгоритмами ранжировки признаков часто расходятся друг с другом.

Для определения итогового подмножества информативных признаков мы предлагаем использовать метаэвристический алгоритм. С помощью направленного случайного поиска метаэвристикой подбирается такое подмножество признаков, которое бы при максимальном количестве признаков имело максимальную согласованность весов между алгоритмами фильтрации. В качестве критерия согласованности выступает коэффициент конкордации Кендалла [10]. Вследствие использования многокритериальной оптимизации находится множество подмножеств признаков (фронт Парето из двух противоречащих целей: число признаков – коэффициент согласованности), где пользователь может произвести выбор подмножества признаков, исходя из приемлемого количества признаков и / или коэффициента согласованности.

Таким образом, предлагаемый метод можно сформулировать следующим образом:

Шаг 1. Применить n -ное количество алгоритмов фильтрации. Получить весовые коэффициенты признаков и определить ранги признаков согласно каждому алгоритму фильтрации.

Шаг 2. Подать на вход метаэвристическому алгоритму матрицу рангов признаков, где строка соответствует результату каждого отдельного алгоритма фильтрации.

Шаг 3. Осуществить поиск наиболее согласованного подмножества признаков, используя метаэвристический алгоритм и коэффициент конкордации Кендалла в качестве целевой функции.

Результаты

Апробация метода нахождения согласованного подмножества признаков

Для решения задачи прогнозирования эффективности реабилитации после COVID-19 в качестве методов отбора использовались три метода фильтрации: ReliefF [11, 12], ранжирование признаков с помощью статистического теста χ^2 -квадрат [13, 14], алгоритм минимальной избыточности и максимальной информативности. Поиск согласованного подмножества признаков выполнялся с помощью бинарного многокритериального генетического алгоритма NSGA2 [15]. Использованы следующие параметры алгоритма: размер популяции – 100, количество поколений 500, вероятность мутации 0,05, тип селекции – турнирный из 2 элементов. Поскольку алгоритм минимизирует целевые значения, формулировка целей для оптимизации была изменена на поиск минимального количества признаков в подмножестве с минимальным значением выражения $1 - K$.

Полученные решения на фронте Парето представлены на рисунке 1.

Найдены весовые коэффициенты признаков для подмножества из всех признаков. Нормированные значения представлены на гистограмме рисунка 2. Коэффициент конкордации для подмножества из всех признаков оказался равным 0,54.

Следует отметить, что по сумме весов трех методов наиболее информативными признаками для определения эффективности реабилитации оказались следующие: результат ТШХ, наличие жалоб на пищеварительную систему, наличие жалоб на сердечно-сосудистую систему и шкала mMRS.

Самым согласованным подмножеством признаков оказалось подмножество из восьми признаков: пол, наличие сопутствующих заболеваний, одышка, кашель, нали-

чие жалоб на желудочно-кишечный тракт, результат ТШХ, уровень D-димеров, шкала Борга. Коэффициент конкордации этого подмножества равен 1. Нормированные зна-

чения весов представлены на гистограмме рисунка 3.

Подмножество признаков с $K = 0,976$ из 10 признаков показано на рисунке 4.

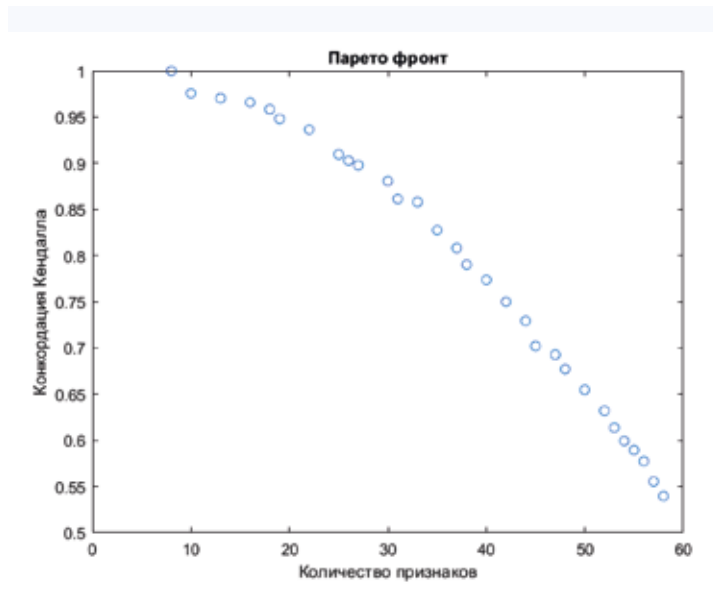


Рис. 1. Фронт Парето для критериев «Конкорданция Кендалла» и «Количество признаков» для оценки согласованности найденных подмножеств признаков
Fig. 1. Pareto front for the criteria "Kendall Concordance" and "Number of features" to assess the consistency of the found subsets of features

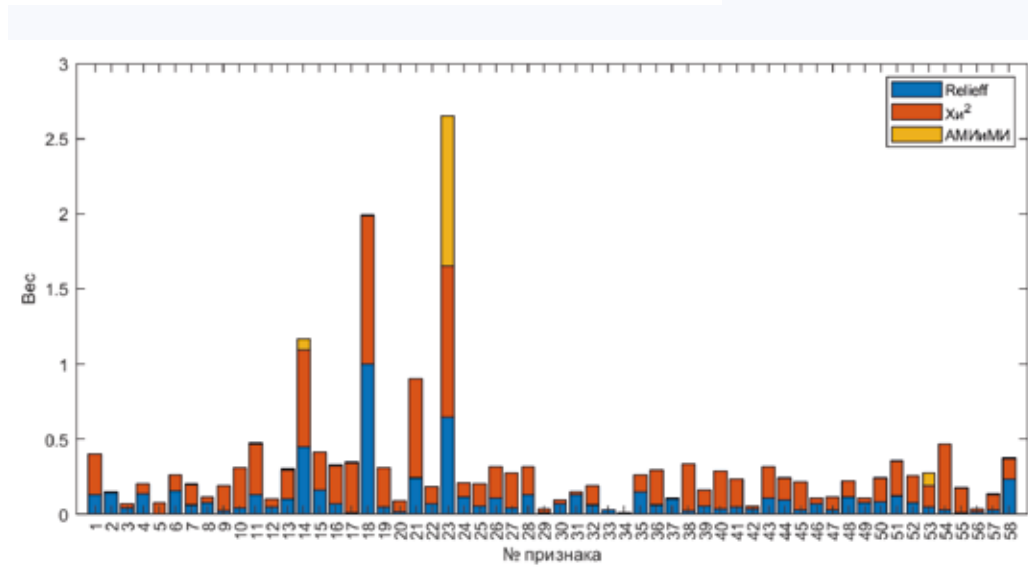


Рис. 2. Весовые коэффициенты для полного набора признаков
Fig. 2. Weight coefficients for the complete set of features

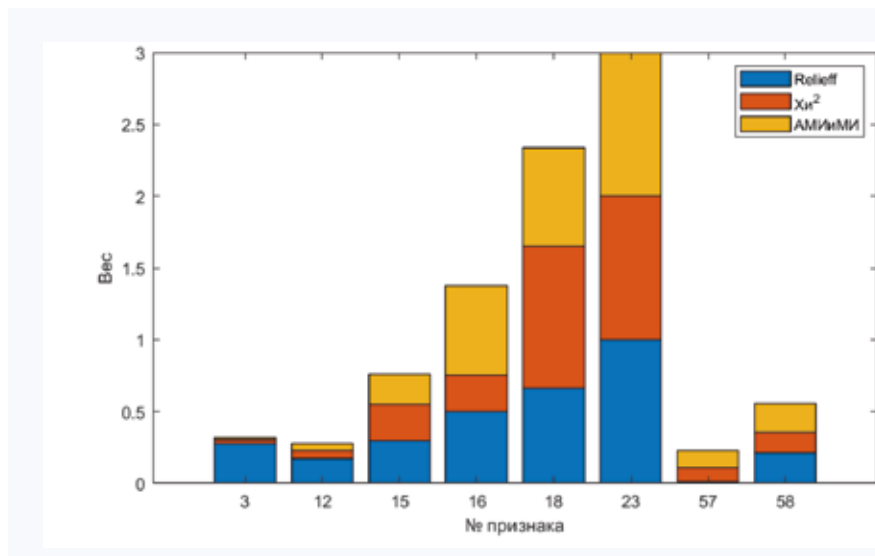


Рис. 3. Весовые коэффициенты для набора признаков с $K = 1$
Fig. 3. Weight coefficients for a set of features with $K = 1$

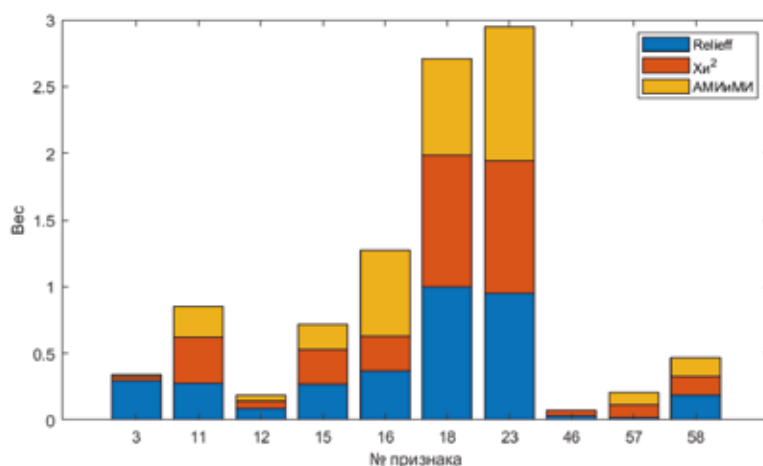


Рис. 4. Весовые коэффициенты для набора признаков с $K = 0,976$
Fig. 4. Weight coefficients for a set of features with $K = 0.976$

В таблице 1 приведены первые шесть подмножеств признаков полученного фронта Парето. Подмножества приведены по убыванию коэффициента конкордации K .

Таблица 1. Подмножества признаков фронта Парето
Table 1. Pareto front feature subsets

Количество признаков Number of subsets	Подмножество признаков Feature subsets	K
8	{3, 12, 15, 16, 18, 23, 57, 58}	1
10	{3, 11, 12, 15, 16, 18, 23, 46, 57, 58}	0,976
13	{3, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 23, 37, 46, 57}	0,97
16	{3, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 23, 37, 39, 46, 56, 57}	0,966
18	{3, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 23, 37, 39, 42, 46, 56, 57, 58}	0,965
19	{3, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 23, 24, 37, 39, 42, 46, 56, 57, 58}	0,9510

Построение предварительной модели машинного обучения на отобранных подмножествах признаков

В качестве инструмента для построения предварительных классификаторов был выбран линейный метод опорных векторов (Linear Support Vector Classification, LSVC). В процессе обучения LSVC подбирает положение гиперплоскостей, разделяющих два класса, таким образом, чтобы между образцами разных классов образовался наибольший зазор. Для тестирования использована реализация LSVC из открытой библиотеки scikit-learn для языка программирования Python [16]. Лучшие результаты LSVC продемонстрировал с настройками, выставленными по умолчанию: 1000 итераций, функция потерь «squared hinge», отсутствие весов классов. Для приведения значений признаков в один диапазон использовалась минимаксная нормализация. Подбор оптимальных параметров алгоритма не проводился, все значения выставлены по умолчанию.

Все эксперименты проведены по схеме пятикратной кросс-валидации: данные продублированы пять раз, каж-

дый дубликат разделен на обучающую и тестовую выборки в пропорции 80 : 20% таким образом, чтобы каждая из пяти тестовых выборок содержала свое оригинальное подмножество исходных данных.

В таблице 2 представлены результаты построения LSVC-классификаторов с фиксированным множеством признаков на всех выборках пятикратной кросс-валидации. Исследованы наборы входных переменных, полученные на предыдущем этапе работы с помощью авторского метода нахождения согласованного подмножества признаков на основе фильтров и многокритериальных метаэвристических алгоритмов.

Общая точность определяется как сумма всех правильно определенных классификатором экземпляров данных по отношению к общему числу экземпляров данных; доля правильной классификации класса – отношение количества верно классифицированных экземпляров определенного класса к количеству экземпляров этого же класса в данных. Полу жирным начертанием в таблице выделены лучшие значения общей точности на обучении и тестировании.

На обучении самую высокую точность продемонстрировала модель, построенная на 18 признаках. Разница между обучающей и тестовой точностью в этой модели составила 22,8%, что говорит о значительном переобучении, возникшем из-за большого числа признаков в этом подмножестве при небольшом объеме обучающих данных.

Лучший результат на тестовых выборках классификатор LSVC показал на наборе признаков {3, 12, 15, 16, 18, 23, 57, 58}: пол пациента, наличие сопутствующих заболеваний, степень выраженности жалоб на одышку, наличие кашля, наличие жалоб на желудочно-кишечный тракт, результат ТШХ, уровень D-димеров, значение шкалы Борга. Именно этот набор продемонстрировал наибольшее значение коэффициента конкордации. Хотя точность прогноза не превышает 78%, для предварительной модели такой результат является приемлемым. Нужно отметить, что разница между обучающей и тестовой точностью в этой модели составила всего 3,2%, что свидетельствует об отсутствии переобучения. Дальнейшая работа должна быть сосредоточена на уточнении модели с целью повышения ее эффективности, но уже не на всем объеме входных данных, а только на попавших в найденные подмножества признаков.

Таблица 2. Точность линейного метода опорных векторов на фиксированных множествах признаков**Table 2.** LSVC accuracy on fixed feature sets

Множество признаков Feature sets	tr	tst	c_{1tr}	c_{2tr}	c_{1tst}	c_{2tst}	F
14, 18, 21, 23	77,3	74,3	71,2	82,4	65,3	78,6	4
3, 12, 15, 16, 18, 23, 57, 58	81,1	77,9	74,0	86,5	70,0	83,9	8
3, 11, 12, 15, 16, 18, 23, 46, 57, 58	81,5	77,9	75,0	86,5	70,0	83,9	10
3, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 23, 37, 46, 57	84,6	71,8	75,9	90,6	66,0	75,0	13
3, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 23, 37, 39, 46, 56, 57	85,2	69,1	78,8	89,9	65,5	72,5	16
3, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 23, 37, 39, 42, 46, 56, 57, 58	85,4	62,6	77,7	90,5	50,7	72,1	18
3, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 23, 24, 37, 39, 42, 46, 56, 57, 58	84,7	65,3	75,9	90,5	62,7	66,8	19

Примечание: tr – процент общей точности на обучающих данных, tst – процент общей точности на тестовых данных, c_{1tr} и c_{2tr} – процент правильной классификации первого и второго классов на обучении, c_{1tst} и c_{2tst} – процент правильной классификации первого и второго классов на тестировании, F – количество признаков в наборе.

Note: LSVC - linear support vector classifier, tr – percentage of accuracy on training data, tst – percentage of accuracy on test data, c_{1tr} and c_{2tr} – percentage of correct classification of the first and second classes in training, c_{1tst} and c_{2tst} – percentage of correct classification of the first and second classes in testing, F – number of features in the dataset.

Обсуждение

Методы отбора признаков на базе фильтров возвращают весовые коэффициенты, которые могут быть использованы для построения различного рода прогностических моделей, в том числе и в такой критически важной области, как медицина. Так как речь идет о здоровье пациентов, критически важной является достоверность полученных результатов. Поскольку каждый метод рассматривает информативность признаков с точки зрения определенных аспектов, в полученных весовых коэффициентах имеется доля субъективизма. Предложенный метод был применен для решения проблемы нахождения информативных признаков при прогнозе эффективности реабилитации пациентов после перенесенной инфекции COVID-19. Получены подмножества признаков, образующие фронт Парето при противоположных целях «количество признаков – коэффициент согласованности». Шесть подмножеств на фронте с количеством признаков от 8 до 19 получили значения коэффициента согласованности более 0,95, что говорит о высокой достоверности значений весовых коэффициентов признаков данных подмножеств.

Наиболее информативными признаками для определения эффективности реабилитации оказались следующие:

результат ТШХ, наличие жалоб на пищеварительную систему, наличие жалоб на сердечно-сосудистую систему и шкала mMRS.

В самое согласованное подмножество признаков, получившее коэффициент конкордации, равный единице, вошли восемь признаков: пол пациента, наличие сопутствующих заболеваний (гипертония, хронический колит, остеоартрит и другие), интенсивность одышки, наличие кашля, наличие жалоб на пищеварительную систему, результат ТШХ, уровень D-димеров, значение шкалы Борга.

Дальнейшие мероприятия по обучению алгоритмов классификации целесообразно проводить на наборе данных, ограниченном признаками, вошедшими в перечень согласованных подмножеств. Построенные в данной работе предварительные модели машинного обучения на основе линейного метода опорных векторов уже продемонстрировали результаты, существенно превышающие случайную классификацию. Такой итог позволяет предполагать, что дальнейшее уточнение гиперпараметров решающего алгоритма способно привести к улучшению точности классификации и в конечном счете созданию качественной модели для автоматизированного прогноза эффективности реабилитации пациентов, перенесших COVID-19.

Литература / References

- Воробьева Ю.Д., Дюкова Г.М. Астенический синдром в контексте пандемии COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020;(33):26–34. Vorobyeva Yu.D., Dyukova G.M. Asthenic syndrome in the context of the COVID-19 pandemic. *Medical Alphabet*. 2020;(33):26–34. (In Russ.). DOI: 33667/2078-5631-2020-33-26-34.
- Молочков А.В., Терпигорев С.А., Белоусова Е.А., Ватазин А.В., Древал А.В., Зулкарнаев А.Б. и др. Особенности комплексного лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): методические рекомендации по ведению стационарных пациентов. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(Спецвыпуск 1):S91–S142. Molochkov A.V., Terpigorev S.A., Belousova E.A., Vatazin A.V., Dreval A.V., Zulkarnaev A.B. et al. Features of complex treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19): guidelines for the management of inpatient patients. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(S1):S91–S142. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-041.
- Бубнова М.Г., Персиянова-Дуброва А.Л., Лямина Н.П., Аронов Д.М. Реабилитация после новой коронавирусной инфекции (COVID-19): принципы и подходы. *CardioComatika*. 2020;11(4):6–14. [Bubnova M.G., Persyanova-Dubrova A.L., Lyamina N.P., Aronov D.M. Rehabilitation after a new coronavirus infection (COVID-19): principles and approaches. *Cardiosomatics*. 2020;11(4):6–14. (In Russ.). DOI: 10.26442/22217185.2020.4.200570.
- Negrini S., Ferriero G., Kiekens C., Boldrini P. Facing in real time the challenges of the COVID-19 epidemic for rehabilitation. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med*. 2020;56(3):313–315. DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06286-3.
- Смирнова И.Н., Хон В.Б., Зайцев А.А., Левицкий Е.Ф., Тицкая Е.В. Автоматизированная система оценки эффективности санаторно-курортного лечения. *Врач и информационные технологии*. 2012;(1):64–69. Smirnova I.N., Khon V.B., Zaitsev A.A., Levitsky E.F., Titskaya E.V. Automated system for evaluating the effectiveness of sanatorium treatment. *Doctor and Information Technology*. 2012;(1):64–69. (In Russ.).
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения России. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 от 22.02.2022. Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of Russia. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 15 from 02/22/2022. (In Russ.). URL: <https://>

- static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (20.11.2023).
- Островский В.К., Макаров С.В., Янгolenко Д.В., Родионов П.Н., Кочетков Л.Н., Асанов Б.М. Показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и легких. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2011;(1):73–78. Ostrovsky V.K., Makarov S.V., Yangolenko D.V., Rodionov P.N., Kochetkov L.N., Asanov B.M. Blood parameters and leukocyte intoxication index in assessing the severity of the course and determining the prognosis of inflammatory, purulent and purulent-destructive diseases of the abdominal cavity and lungs. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2011;(1):73–78.
 - Ходашинский И.А., Сарин К.С. Отбор классифицирующих признаков с помощью популяционного случайного поиска с памятью. *Автоматика и телемеханика*. 2019;(2):161–172. Khodashinsky I.A., Sarin K.S. Selection of classifying features using population random search with memory. *Automation and telemechanics*. 2019;(2):161–172. (In Russ.). DOI: 10.1134/S0005231019020107.
 - Ходашинский И.А., Сарин К.С. Отбор классифицирующих признаков: сравнительный анализ бинарных метаэвристик и популяционного алгоритма с адаптивной памятью. Программирование. 2019;(5):3–9. Khodashinsky I.A., Sarin K.S. Selection of classifying features: comparative analysis of binary metaheuristics and population algorithm with adaptive memory. Programming. 2019;(5):3–9. (In Russ.). DOI: 10.31857/S013234742105006X.
 - Рыков А.С. Системный анализ: модели и методы принятия решений и поисковой оптимизации. М.: Издательский Дом МИСиС; 2009:607. Rykov A.S. System analysis: models and methods of decision-making and search engine optimization. Moscow: MISiS Publishing House; 2009:607. (In Russ.). URL: <https://lib-bkm.ru/13995> (20.11.2023).
 - Kononenko I., Šimec E., Robnik-Šikonja M. Overcoming the myopia of inductive learning algorithms with RELIEFF. *Applied Intelligence*. 1997;7(1):39–55. DOI: 10.1023/A:1008280620621.
 - Robnik-Šikonja M., Kononenko I. Theoretical and empirical analysis of ReliefF and RReliefF. *Machine Learning*. 2003;53(1/2):23–69. DOI: 10.1023/A:1025667309714.
 - Ding C., Peng H. Minimum redundancy feature selection from microarray gene expression data. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2005;3(2):185–205. DOI: 10.1142/s0219720005001004.
 - Darbellay G.A., Vajda I. Estimation of the information by an adaptive partitioning of the observation space. *IEEE Transactions on Information Theory*. 1999;45(4):1315–1321. DOI: 10.1109/18.761290.
 - Deb K., Agrawal S., Pratap A., Meyarivan T. A fast and elitist multiobjective genetic algorithm: NSGA-II. *IEEE Trans. Evol. Comput.* 2002;6:182–197. DOI: 10.1109/4235.996017.
 - LinearSVC. User Guide Scikit-learn Website. URL: <https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.svm.LinearSVC.html> (20.11.2023).

Информация о вкладе авторов

Ходашинский И.А., Смирнова И.Н. участвовали в разработке концепции и структуры статьи, формализации поставленных задач и написании окончательной версии текста статьи.

Бардамова М.Б., Сарин К.С., Светлаков М.О. участвовали в разработке данных программы, программной реализации алгоритма отбора признаков, написании и редактировании статьи, предложили иллюстративный материал.

Зайцев А.А., Зарипова Т.Н. участвовали в разработке структуры статьи, подготовке окончательной версии текста.

Тицкая Е.В. участвовала в написании и редактировании первоначальной и окончательной версий текста.

Антипова И.И., Тонкошкурова А.В. собрали первичный клинический материал, участвовали в написании текста.

Ходашинская А.И. участвовала в сборе первичного литературного материала, написании текста статьи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Ходашинский Илья Александрович, д-р техн. наук, профессор, профессор, кафедра компьютерных систем в управлении и проектировании, Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники; ведущий научный сотрудник лаборатории планирования и разработки медицинских технологий, Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии, филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства». ORCID 0000-0002-9355-7638.
E-mail: hodashn@rambler.ru.

Смирнова Ирина Николаевна, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория планирования и разработки медицинских технологий, Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии, филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства»; профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник, лаборатория аржанонологии, санаторно-курортного дела и курортной медицины, Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Республики Тыва. ORCID 0000-0002-9010-2419.
E-mail: irin-smirnova@yandex.ru.

Бардамова Марина Борисовна, канд. техн. наук, доцент, кафедра компьютерных систем в управлении и проектировании, Томский госу-

Information on author contributions

Khodashinsky I.A., Smirnova I.N. participated in the development of the concept and structure of the article and writing the final version of the article.

Bardamova M.B., Sarin K.S., Svetlakov M.O. participated in the development of the program data, the software implementation of the feature selection algorithm, article writing and editing and offered illustrative material. Zaitsev A.A., Zaripova T.N. participated in the development of the article structure, the preparation of the final version of the text.

E.V. Titskaya participated in the writing and editing of the initial and final versions of the text.

Antipova I.I., Tonkoshkurova A.V. collected primary clinical material, participated in text writing.

Khodashinskaya A.I. participated in the collection of primary literary material, article writing.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and faultlessness.

Information about the authors

Ilya A. Khodashinsky, Dr. Sci. (Techn.), Professor, Department of Computer Systems in Management and Design, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics; Leading Research Scientist, Laboratory of Planning and Development of Medical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy branch of the Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency". ORCID 0000-0002-9355-7638.
e-mail: hodashn@rambler.ru.

Irina N. Smirnova, Dr. Sci. (Med.), Chief Research Scientist, Laboratory of Planning and Development of Medical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy branch of the Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency"; Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Research Scientist, Laboratory of Arzhaanology, Sanatorium and Resort Medicine, Research Institute of Medical and Social Problems and Management of the Republic of Tuva. ORCID 0000-0002-9010-2419.
E-mail: irin-smirnova@yandex.ru.

Marina B. Bardamova, Cand. Sci. (Techn.), Associate Professor, Department of Computer Systems in Management and Design, Tomsk State University of Control Systems and Radio Electronics; Research Scientist, Laboratory of Planning and Development of Medical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy branch of the Federal

дарственный университет систем управления и радиоэлектроники; научный сотрудник, лаборатория планирования и разработки медицинских технологий, Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии, филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства». ORCID 0000-0002-0567-590X.
E-mail: 722bmb@gmail.com.

Сарин Константин Сергеевич, канд. техн. наук, доцент, кафедра компьютерных систем в управлении и проектировании, Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники; научный сотрудник, лаборатория планирования и разработки медицинских технологий, Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии, филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства». ORCID 0000-0003-3264-7768.
E-mail: sarin.konstantin@mail.ru.

Светлаков Михаил Олегович, ассистент, кафедра компьютерных систем в управлении и проектировании, Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники; младший научный сотрудник, лаборатория планирования и разработки медицинских технологий, Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии, филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства». ORCID 0000-0002-5060-0958.
E-mail: svetlakov.m4@gmail.com.

Зайцев Алексей Александрович, канд. мед. наук, директор, Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии, филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства». ORCID 0000-0003-2601-1739.
E-mail: alzay2010@yandex.ru.

Тикая Елена Васильевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория планирования и разработки медицинских технологий, Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии, филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства». ORCID 0000-0001-9830-6144.
E-mail: tickayaev@med.tomsk.ru.

Тонкошкурова Анна Владимировна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория планирования и разработки медицинских технологий, Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии, филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства». ORCID 0000-0001-9260-0596.
E-mail: annatonkoshkurova@gmail.com.

Антипова Инна Ивановна, канд. мед. наук, врач терапевтического отделения, Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии, филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства». ORCID 0000-0003-3965-109X.
E-mail: antipovaii@med.tomsk.ru.

Ходашинская Антонина Ильинична, лаборант-исследователь, кафедра педиатрии с курсом эндокринологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: tonyhodas11@mail.ru.

Зарипова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория планирования и разработки медицинских технологий, Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии, филиал Федерального научно-клинического центра медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства. ORCID 0000-0001-6247-0049.
E-mail: ta-zaripova@mail.ru; irin-smirnova@yandex.ru.

✉ **Смирнова Ирина Николаевна**, e-mail: irin-smirnova@yandex.ru.

State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency". ORCID 0000-0002-0567-590X.

E-mail: 722bmb@gmail.com.

Konstantin S. Sarin, Cand. Sci. (Techn.), Associate Professor, Department of Computer Systems in Management and Design, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics; Research Scientist, Laboratory of Planning and Development of Medical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy branch of the Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency". ORCID 0000-0003-3264-7768.

E-mail: sarin.konstantin@mail.ru.

Mikhail O. Svetlakov, Assistant, Department of Computer Systems in Management and Design, Tomsk State University of Control Systems and Radio Electronics; Junior Research Scientist, Laboratory of Planning and Development of Medical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy branch of the Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency". ORCID 0000-0002-5060-0958.

E-mail: svetlakov.m4@gmail.com.

Alexey A. Zaitsev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy branch of the Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency". ORCID 0000-0003-2601-1739.

E-mail: alzay2010@yandex.ru.

Elena V. Titskaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Planning and Development of Medical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy branch of the Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency". ORCID 0000-0001-9830-6144.

E-mail: tickayaev@med.tomsk.ru.

Anna V. Tonkoshkurova, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Planning and Development of Medical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy branch of the Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency". ORCID 0000-0001-9260-0596.

E-mail: annatonkoshkurova@gmail.com.

Inna I. Antipova, Cand. Sci. (Med.), Doctor, Therapeutic Department, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy branch of the Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency". ORCID 0000-0003-3965-109X.

E-mail: antipovaii@med.tomsk.ru.

Antonina I. Khodashinskaya, Research Assistant, Department of Pediatrics with a course in Endocrinology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

E-mail: tonyhodas11@mail.ru.

Tatiana N. Zaripova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy Branch of the Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency. ORCID 0000-0001-6247-0049.

E-mail: ta-zaripova@mail.ru.

✉ **Irina N. Smirnova**, irin-smirnova@yandex.ru.

Received November 17, 2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-280-289>
УДК 614.4:[616.98:578.834.1]-036.21-047.36

Медицинский центр удаленного мониторинга пациентов с COVID-19 как ключевой элемент снижения нагрузки на службу скорой медицинской помощи в период пандемии

С.В. Барановская¹, А.С. Сиротина¹, О.С. Кобякова², В.А. Бойков¹,
И.А. Деев³, И.П. Шибалков², М.А. Бабешина¹, В.Ф. Цхай¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634002, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127254, Российская Федерация, Москва, ул. Добролюбова, 11

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

Аннотация

В период пандемии COVID-19 для поддержания должного уровня качества обслуживания пациентов, обеспечения эффективности использования ресурсов службы скорой медицинской помощи (СМП) в условиях повышенной нагрузки и сведения к минимуму рисков распространения инфекции в медицинской практике стали использоваться технологии дистанционного консультирования и мониторинга. Томская область стала одним из первых регионов Российской Федерации, организовавших на своей территории Медицинский центр удаленного мониторинга пациентов с COVID-19 и внебольничными пневмониями (далее – Центр).

Цель исследования: оценка результативности деятельности Центра на основе анализа показателей нагрузки на службу СМП в период пандемии COVID-19.

Материал и методы. Результативность деятельности Центра оценивалась, исходя из анализа ключевых параметров его работы, а также изучения динамики количественных и временных показателей нагрузки на службу СМП г. Томска. Информационной базой для проведения исследования стали ежедневные оперативные данные подведомственных учреждений Департамента здравоохранения Томской области в период с 01.06.2020 по 31.12.2021 гг.

Результаты. Положительная динамика количественных и временных показателей работы службы СМП после начала работы Центра подтверждает результативность дистанционного мониторинга состояния здоровья пациентов с COVID-19. Уменьшение числа вызовов, поступающих в службу СМП, за счет перераспределения «непрофильной» нагрузки и выстраивания маршрутизации пациентов в зависимости от поводов обращения и тяжести состояния позволило стабилизировать работу «скорой» в критической для отрасли ситуации.

Заключение. С учетом доказанной эффективности опыт Томской области по созданию Центра, осуществляющего дистанционное консультирование пациентов с COVID-19, может быть применен в качестве меры адаптации региональных систем здравоохранения в случае возникновения новых эпидемических угроз.

Ключевые слова:	удаленный мониторинг, телемедицинские технологии, скорая медицинская помощь, новая коронавирусная инфекция, COVID-19.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование не имело финансовой поддержки.
Для цитирования:	Барановская С.В., Сиротина А.С., Кобякова О.С., Бойков В.А., Деев И.А., Шибалков И.П., Бабешина М.А., Цхай В.Ф. Медицинский центр удаленного мониторинга пациентов с COVID-19 как ключевой элемент снижения нагрузки на службу скорой медицинской помощи в период пандемии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):280–289. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-280-289 .

✉ Сиротина Алина Сергеевна, e-mail: sirotina.as@ssmu.ru.

Medical center for remote monitoring of patients with COVID-19 as a key element in reducing the burden on the ambulance service during the pandemic

Svetlana V. Baranovskaya¹, Alina S. Sirotnina¹, Olga S. Kobayakova²,
Vadim A. Boykov¹, Ivan A. Deev³, Ivan P. Shibalkov², Marina A. Babeshina¹,
Valentina F. Tskhai¹

¹ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634002, Russian Federation

² Federal Research Institute for Health Organization and Informatics,
11, Dobrolubova str., Moscow, 127254, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

Abstract

Background. During the COVID-19 pandemic, remote consulting and monitoring technologies began to be used in medical practice to maintain the proper level of quality of patient care, ensure the efficient use of emergency medical teams (EMT) resources in conditions of increased workload and minimize the risks of infection spread. The Tomsk Region became one of the first regions of the Russian Federation to organize on its territory a Medical center for remote monitoring of patients with COVID-19 and community-acquired pneumonia (hereinafter referred to as the Center).

Aim: To assess the Center's activities effectiveness based on the analysis of indicators of the load on the EMT service during the COVID-19 pandemic.

Material and Methods. The Center's activities effectiveness was assessed based on the analysis of the key parameters of its work, as well as the study of the dynamics of quantitative and time indicators of the load on the EMT service. The information base for the study was the daily operational data of subordinate institutions of the Department of Health of the Tomsk region in the period from 01.06.2020 to 31.12.2021.

Results. The positive dynamics of quantitative and time indicators of the work EMT service after the Center's work start the confirms effectiveness of remote monitoring of the health status of patients with COVID-19. Reducing the number of calls received by the EMT service, due to the redistribution of the "non-core" load and the routing of patients depending on the reasons for treatment and the severity of the condition, allowed to stabilize the work of the ambulance in a critical situation for the industry.

Conclusion. Taking into account the proven effectiveness, the experience of the Tomsk region in creating a Center that provides remote counseling to patients with COVID-19 can be applied as a measure of adaptation of regional health systems in the event of new epidemic threats.

Keywords:	remote monitoring, telemedicine technologies, emergency medical care, new coronavirus infection, COVID-19.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study had no sponsorship.
For citation:	Baranovskaya S.V., Sirotnina A.S., Kobayakova O.S., Boykov V.A., Deev I.A., Shibalkov I.P., Babeshina M.A., Tskhai V.F. Medical Center for Remote Monitoring of COVID-19 patients as a key element in reducing the burden on the ambulance service during the pandemic. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):280–289. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-280-289 .

Введение

Служба скорой медицинской помощи (далее – СМП) является одним из важнейших звеньев системы здравоохранения, позволяющих обеспечить население своевременной и качественной медицинской помощью. Особую

актуальность бесперебойная работа подразделений СМП приобретает в условиях угрозы чрезвычайной ситуации, в том числе связанной с резким повышением заболеваемости. Несомненно, одним из таких периодов критической нагрузки на систему здравоохранения стала пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (далее – COVID-19).

На старте эпидемического процесса служба СМП выступила как своеобразный сдерживающий барьер на пути распространения COVID-19, став основным элементом системы инфекционной безопасности на догоспитальном этапе. Во время пандемии сотрудники СМП не только оказывали необходимую помощь пациентам, но и осуществляли медицинскую эвакуацию в специализированные стационары, транспортировали пациентов в диагностические отделения и учреждения для проведения компьютерной томографии, производили экспресс-диагностику и взяли материала для исследования на наличие у пациента коронавирусной инфекции [1].

В период распространения COVID-19 изменения в работе СМП наблюдались по всему миру. Во-первых, возросло общее количество вызовов скорой помощи. Во-вторых, из-за повышенной нагрузки на станции СМП увеличилось время ожидания ответа диспетчера. В-третьих, увеличилось время ожидания бригады скорой помощи. И, в-четвертых, снижение общей доступности СМП привело к повышению числа летальных исходов на догоспитальном этапе при состояниях, не связанных с коронавирусной инфекцией и требующих немедленного оказания медицинской помощи, – инфарктов и инсультов [2].

Первоочередными мерами противостояния возросшей нагрузке стало увеличение штата диспетчеров и врачей скорой помощи, а также формирование дополнительных респираторных бригад. В некоторых регионах были заключены контракты с коммерческими службами скорой помощи [1, 3].

Кроме того, в связи с необходимостью поддержания должного уровня качества обслуживания пациентов, обеспечения эффективности использования ресурсов службы СМП в условиях повышенной нагрузки и сведения к минимуму рисков распространения инфекции в медицинской практике стали использоваться технологии дистанционного консультирования и мониторинга [4].

Одним из первых регионов Российской Федерации, разработавших и внедривших в практику сопровождения пациентов с COVID-19 технологии дистанционного наблюдения, стала Томская область. По решению регионального оперативного штаба по борьбе с COVID-19 на базе подразделений ОГАУЗ «Станция скорой медицинской помощи» был организован Медицинский центр удаленного мониторинга пациентов с COVID-19 и внебольничными пневмониями (далее – Центр) [5].

Цель данного исследования: оценка результативности деятельности Центра на основе анализа показателей нагрузки на службу СМП в период пандемии COVID-19.

Материал и методы

При создании Центра использовался проектный подход. Для разработки структуры, алгоритма и ключевых инструментов работы Центра по решению регионального оперативного штаба по борьбе с COVID-19 была сформирована рабочая группа под руководством заместителя Губернатора Томской области по социальной политике, в состав которой вошли сотрудники и главные внештатные специалисты Департамента здравоохранения Томской области (далее – ДЗТО), главные врачи и заместители подведомственных ДЗТО учреждений, а также сотрудники ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Центр начал свою работу 20 октября 2020 г. Его основной задачей стало дистанционное консультирование

пациентов с COVID-19 и внебольничными пневмониями, находящихся под наблюдением в амбулаторных условиях или в условиях дневного стационара. Направление пациентов с подтвержденными диагнозами в Центр для дистанционного наблюдения осуществлялось медицинскими организациями первичного звена системы здравоохранения. При очном осмотре врачом-терапевтом (или фельдшером кабинета неотложной помощи) поликлиники пациентам вручалась памятка, проводилось устное информирование о необходимости обращаться в Центр при ухудшении состояния, появлении симптомов на фоне бессимптомного течения, а также в случаях, когда со стороны поликлиники было запланировано активное посещение на дому (мониторинг состояния по телефону), но медицинский работник не пришел (не позвонил). Указанные сведения дополнительно распространялись через средства массовой информации и социальные сети медицинских организаций. Данная мера была необходима в целях высвобождения временных ресурсов медицинских работников поликлиник для обслуживания пациентов, нуждающихся в первичном осмотре, постановке диагноза и назначении лечения.

До открытия Центра пациенты в связи со сложностями получения ответа на звонки в медицинские организации или на тематическую ведомственную горячую линию, недостаточной осведомленностью и нарастающими паническими настроениями были вынуждены использовать любые доступные каналы коммуникации с системой здравоохранения, параллельно обращаясь в службу СМП, пытаясь дозвониться в поликлинику, а также на горячую линию ДЗТО, увеличивая и без того возросшую нагрузку на профильные службы.

Ключевая роль операторов Центра состояла в определении тактики сопровождения пациента на основе оценки его состояния по балльной шкале с использованием стандартизованных речевых модулей, которые были разработаны членами рабочей группы. В зависимости от количества баллов вариантами тактики сопровождения являлись: предоставление устных рекомендаций по соблюдению режима и продолжению назначенного лечения, передача обращения в поликлинику или на станцию СМП (для выхода врача поликлиники на дом или выезда бригады ОГАУЗ «Станция скорой медицинской помощи», соответственно).

Информация о каждой консультации оператора Центра вносилась в медицинскую информационную систему Томской области, что обеспечивало преемственность информации о состоянии здоровья пациентов и согласованность решений на всем протяжении их сопровождения.

Таким образом, Центр стал своего рода «маршрутизатором» для пациентов с COVID-19 и внебольничными пневмониями, упорядочив распределение их по профильным службам в зависимости от интенсивности клинических проявлений.

В процессе работы Центра для реализации мер реагирования на развивающуюся эпидемиологическую обстановку его функционал расширился – Центр взял на себя такие функции поликлиники, как мониторинг состояния здоровья контактных лиц, оформление листов нетрудоспособности, информирование пациентов о результатах ПЦР-тестов, запись на вакцинацию.

Подробный порядок работы Центра описывался авторами ранее [5].

Для оценки результативности работы Центра проведен анализ динамики основных параметров его деятельности, а также количественных и временных показателей, характеризующих нагрузку на службу СМП г. Томска. Информационной базой для проведения исследования стали ежедневные оперативные данные подведомственных учреждений ДЗТО в период с 01.06.2020 по 31.12.2021 гг.

В качестве показателя, характеризующего эпидемиологическую ситуацию по COVID-19 в регионе, выбран суточный прирост подтвержденных случаев заражения новой коронавирусной инфекцией. Значения показателя взяты с официального интернет-ресурса для информирования населения по вопросам коронавируса (COVID-19) «Стопкоронавирус.рф» [8].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 12.0. Решение о характере распределения количественных показателей принималось на основании результатов применения критерия Шапиро – Уилка. Сравнение численных значений показателей, распределение которых не согласуется с нормальным, производилось с помо-

щью критерия Манна – Уитни. Выбор критерия был обоснован тем, что сравниваемые выборки показателей по месяцам наблюдения считались независимыми – ежедневные значения показателей в рамках одного месяца, рассматривались как отдельные наблюдения, которые не влияли на ежедневные значения показателей в другом месяце. Критическое значение уровня значимости при проверке гипотез составляло 0,05.

Результаты

По результатам анализа значений суточного прироста подтвержденных случаев заражения новой коронавирусной инфекцией COVID-19 можно отчетливо выделить четыре «волны» – периода эпидемического подъема заболеваемости, которые обуславливали максимальную нагрузку на систему здравоохранения (рис. 1). Первая «волна» охватила временной промежуток с апреля по июнь 2020 г., вторая «волна» – с середины сентября по ноябрь 2020 г., третья «волна» — с июня по август 2021 г. и четвертая «волна» пандемии – с октября по ноябрь 2021 г.

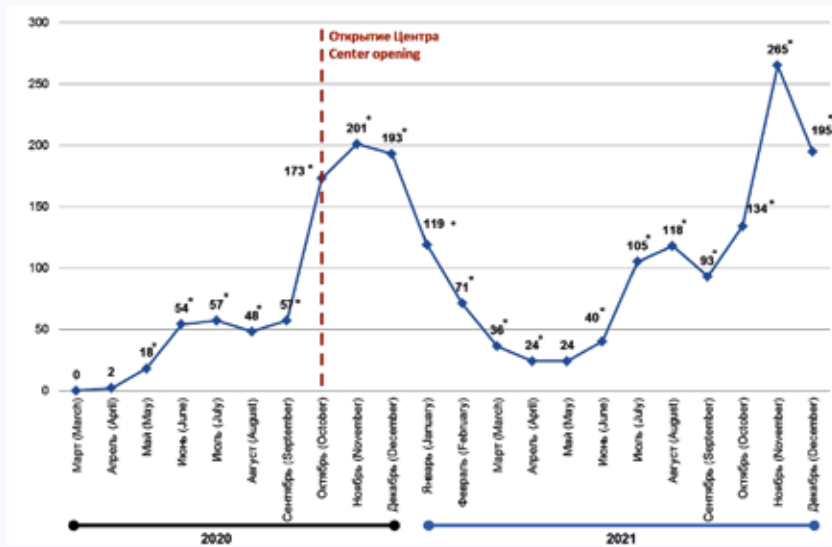


Рис. 1. Динамика среднеемесячных значений суточного прироста подтвержденных случаев заражения новой коронавирусной инфекцией по Томской области, Ме: * $p < 0,05$ при сравнении с предыдущим месяцем

Fig. 1. Dynamics of average monthly values of the daily increase in confirmed cases of the new coronavirus infection in the Tomsk region: * $p < 0,05$ in comparison with the previous month

Структура звонков, поступивших в Центр

В период с 20.10.2020 по 31.12.2021 гг. в Центр поступил 282 151 звонок. Из них 474 (0,17%) звонка было передано в ОГАУЗ «Станция скорой медицинской помощи», 16 242 (5,76%) – в поликлиники, 605 (0,21%) – на дневной стационар, а по 258 381 (91,58%) даны общие рекомендации (случаи, не требующие оказания медицинской помощи в очном формате). В общей сложности 4 801 (1,70%) обращение (как непосредственно, так и после проведения удаленной консультации) перенаправлено на горячую линию ДЗТО по ОРВИ, гриппу и коронавирусной инфекции. За исследуемый период работы Центра 1 648 (0,58%) обращений были расценены операторами как непрофильные.

Структура звонков по выбранной оператором тактике ведения пациентов в динамике на протяжении всех ме-

сяцев исследования не демонстрировала существенных изменений. Так, удельный вес звонков, перенаправленных в ОГАУЗ «Станция скорой медицинской помощи» в разные месяцы второй «волны» (третье место) колебался от 0,2 до 0,5% от общего их количества, в период третьей «волны» – от 0,1 до 0,5%, а на всем протяжении четвертой «волны» сохранялся на уровне 0,2%. Доля обращений, переданных в поликлинику, в том числе в службу неотложной медицинской помощи частных медицинских организаций и в дневной стационар (второе место), составляла от 3,1 до 5,6%, от 6,3 до 12,7% и от 5,7 до 24,4% в периоды второй, третьей и четвертой «волн» соответственно. Процент обращений в Центр, по которым были даны общие рекомендации (первое место), в период второй «волны» изменялся от 88,8 до 94,9%, во время третьей «волны» – от 65,8 до 83,7% и во время четвертой «волны» – от 52,2 до 56,1%.

Таблица 1. Динамика количественных показателей нагрузки на службу скорой медицинской помощи, Me (Q₁; Q₃)
Table 1. Dynamics of quantitative indicators of the load on the emergency medical teams, Me (Q₁; Q₃)

Год Year	2020												2021											
	Месяц Month	Июнь June	Июль July	Август August	Сентябрь September	Октябрь October	Ноябрь November	Декабрь December	Январь January	Февраль February	Март March	Апрель April	Май May	Июнь June	Июль July	Август August	Сентябрь September	Октябрь October	Ноябрь November	Декабрь December				
Обращения в службу СМП, ед/сут Number of EMT calls, units/day	1284 (1155; 1420)	1044* (966; 1129)	974 (868; 1053)*	1177 (1045; 1295)*	1857 (1559; 2035)*	1225 (977; 1618)*	942 (862; 982)*	930 (804; 1043)	887 (846; 866)	921 (874; 986)	917 (881; 974)	1001 (917; 1062)*	1119 (1070; 1250)*	1359 (1304; 1485)*	1050 (952; 1129)*	1007 (934; 1152)	1354 (1199; 1469)*	1414 (1319; 1484)	1294 (1190; 1445)*					
	557 (542; 575)	547 (522; 567)	548 (528; 569)	590 (558; 614)*	566 (548; 608)	547 (523; 596)	545 (517; 592)	531 (519; 576)	555 (543; 566)	576 (548; 588)*	567 (548; 584)	580 (559; 590)	596 (578; 614)*	585 (558; 623)	522 (499; 550)*	534 (497; 560)	595 (573; 611)*	611 (582; 631)	596 (578; 628)					
Вызовы СМП, перешедшие на следующие сутки, ед/сут Number of EMT calls transferred to the next day, units/day	15 (0; 49)	0 (0; 2)	0	0 (0; 24)	187 (139; 208)	31 (0; 64)	0	0	0	0	0	0	0	6 (0; 30)	0	0	0	0	0					
Обслуженные вызовы СМП, связанные с COVID-19, ед/сут Number of served calls related to COVID-19, units/day	130 (110; 144)	104 (91; 113)*	88 (74; 97)*	130 (117; 145)*	192 (182; 209)*	194 (176; 204)	171 (145; 185)*	107 (91; 128)*	16 (12; 19)*	10 (9; 13)*	8 (7; 11)	12 (9; 20)*	39 (27; 50)*	74 (63; 82)*	45 (34; 54)*	37 (29; 43)*	77 (66; 106)*	89 (65; 108)	33 (27; 42)*					

Примечание: СМП – скорая медицинская помощь, * $p < 0,05$ при сравнении с предыдущим месяцем.

Note: EMT – emergency medical team, * $p < 0,05$ in comparison with the previous month.

Таблица 2. Динамика временных показателей нагрузки на службу скорой медицинской помощи, Me (Q₁; Q₃)
Table 2. Dynamics of time indicators of the load on the emergency medical teams, Me (Q₁; Q₃)

Год Year	2020												2021											
	Месяц Month	Июнь June	Июль July	Август August	Сентябрь September	Октябрь October	Ноябрь November	Декабрь December	Январь January	Февраль February	Март March	Апрель April	Май May	Июнь June	Июль July	Август August	Сентябрь September	Октябрь October	Ноябрь November	Декабрь December				
Время ожидания по всем вызовам СМП, мин Waiting time for all EMT calls, min	107 (75; 144)	70 (56; 85)*	53 (41; 62)*	74,5 (51; 90)*	123 (101; 172)*	99 (68; 125)*	51 (38; 55)*	43 (36; 57)	41 (33; 49)	34 (29; 40)*	26 (23; 29)*	27 (21; 33)	47 (34; 69)*	80 (71; 93)*	53 (37; 66)*	44 (37; 54)	78 (65; 101)*	70 (53; 85)	45 (38; 62)*					
	224 (171; 266)	157,5 (102; 204)*	73 (63; 118)*	156 (68; 239)*	282 (216; 349)*	139,5 (95; 230)*	70 (46; 90)*	56 (36; 66)	53,5 (41,5; 79,5)	46 (39; 58)	47 (34; 61)	48 (34; 68)	89 (62; 125)*	164 (131; 218)*	89 (63; 116)*	88,5 (55; 117)	148 (107; 178)*	110 (80; 141)*	60 (39; 85)*					
Время ожидания по вызовам СМП на COVID-19, мин Waiting time for EMT calls related to COVID-19, min	224 (171; 266)	157,5 (102; 204)*	73 (63; 118)*	156 (68; 239)*	282 (216; 349)*	139,5 (95; 230)*	70 (46; 90)*	56 (36; 66)	53,5 (41,5; 79,5)	46 (39; 58)	47 (34; 61)	48 (34; 68)	89 (62; 125)*	164 (131; 218)*	89 (63; 116)*	88,5 (55; 117)	148 (107; 178)*	110 (80; 141)*	60 (39; 85)*					

Примечание: СМП – скорая медицинская помощь, * $p < 0,05$ при сравнении с предыдущим месяцем.

Note: EMT – emergency medical team, * $p < 0,05$ in comparison with the previous month.

Поводом для обращения пациентов в Центр в 3,33% случаев было ухудшение состояния (9 397 обращений), в 2,77% – не пришел / не позвонил врач (7 802 обращения), в 0,28% – бессимптомное течение COVID-19 (804 обращения), в 1,88% – появление симптомов у бессимптомных пациентов (5 310 обращений), в 2,43% – пациенты обращались из-за возникших проблем с больничным листом (6 858 обращений), а у 5,81% обратившихся возникали проблемы с ПЦР-тестом, в том числе невозможность узнать его результаты (16 378 обращений).

Контакт с заболевшим COVID-19 стал поводом для обращения в центр 2,12% пациентов (5 988 обращений). Наибольший удельный вес в общей структуре имели обращения из категории «Иное» – 81,38% (229 614 обращений). Параметры распределения поводов для обращения в Центр в динамике также не претерпевали существенных изменений.

Результаты статистического анализа показателей нагрузки на службу СМП представлены в таблицах 1, 2 и на рисунках 2, 3.

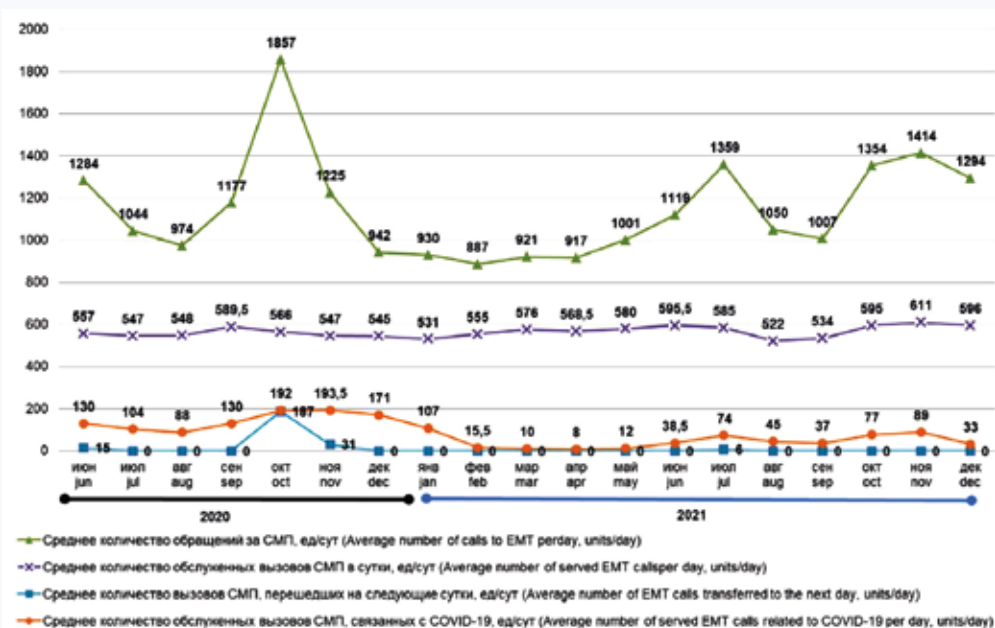


Рис. 2. Динамика количественных показателей нагрузки на службу скорой медицинской помощи

Примечание: СМП – скорая медицинская помощь.

Fig. 2. Dynamics of quantitative indicators of the load on the emergency medical teams

Note: EMT – emergency medical team.

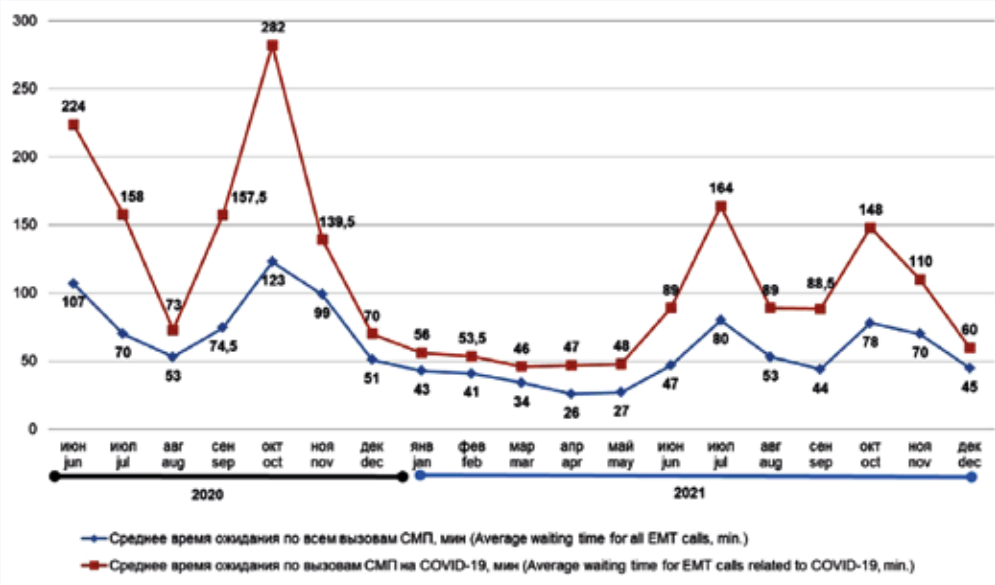


Рис. 3. Динамика временных показателей нагрузки на службу скорой медицинской помощи

Примечание: СМП – скорая медицинская помощь.

Fig. 3. Dynamics of time indicators of load on the emergency medical teams

Note: EMT – emergency medical team.

Анализ количественных показателей нагрузки на службу СМП

В динамике среднего количества обращений за СМП в сутки в июле и августе 2020 г. наблюдалось достоверное снижение по сравнению с предшествующим месяцем, что соответствует общей тенденции снижения числа заболевших, характерной для данного периода. С сентября 2020 г. отмечалось достоверное увеличение среднего количества обращений за СМП, вызванное ростом заболеваемости COVID-19. В октябре 2020 г., в период второй «волны» COVID-19, был достигнут пик в 1857 (1559; 2035) обращений за СМП.

В ноябре и декабре 2020 г. в условиях сохраняющейся неблагоприятной эпидемиологической обстановки зарегистрировано статистически значимое снижение среднего количества обращений за СМП в сравнении с предыдущими месяцами. С января по апрель 2021 г. уровень показателя оставался стабильным и не демонстрировал достоверных изменений по сравнению с предыдущими периодами. В дальнейшей динамике показателя отмечались два периода значимого увеличения числа обращений за СМП – с мая по август и с октября по декабрь 2021 г., совпадавшие по времени с периодами эпидемического подъема заболеваемости. Следует отметить, что в периоды третьей и четвертой «волн» суточный прирост числа заболевших имел значимо большие значения, чем в период второй «волны», однако число обращений за СМП в эти периоды было ниже. Рекордное значение, зарегистрированное в октябре 2020 г., так и не было преодолено.

Описанная выше динамика среднего количества обращений, в том числе выраженное снижение в период второй «волны» (с ноября 2020 г.), подтверждает результативность работы Центра, который частично взял на себя прием и обработку обращений, ранее поступающих непосредственно в ОГАУЗ «ССМП». Тот факт, что даже в периоды более высоких значений суточного прироста числа заболевших COVID-19 количество обращений за СМП не превышало критического уровня, установлено в месяц открытия Центра, также указывает на положительное влияние его деятельности в части снижения нагрузки на службу СМП.

Среднее количество обслуженных вызовов СМП в сутки на протяжении всего периода исследования демонстрировало несколько статистически значимых изменений в своей динамике по сравнению с предыдущими месяцами — в сентябре 2020 г., в марте, июне, августе и октябре 2021 г. Единичные достоверные подъемы совпадали по времени с периодами эпидемических подъемов заболеваемости. Несмотря на наличие кратковременных периодов роста значений, среднее количество обслуженных вызовов СМП на протяжении всего исследования изменялось минимально. Значимых изменений в динамике показателя, ассоциированных как с ухудшением эпидемиологической обстановки, так и с активной работой Центра, выявлено не было. Это объясняется наличием ограничения по максимальному количеству дежурящих бригад СМП в сутки. За время исследования их суточное количество составляло от 35 до 42. Данный факт стал причиной аналогичной динамики показателя среднего количества обслуженных вызовов СМП, связанных с COVID-19, в сутки в период активной работы Центра (ноябрь 2020 г.). Последующие статистически значимые снижение и рост значений данного показателя по большей части связаны с естественными изменениями нагрузки

на службу СМП ввиду колебания количества заболевших.

Ключевым индикатором, отражающим состояние адаптационных возможностей службы СМП в условиях нарастающей нагрузки, стало среднее количество вызовов СМП, перешедших на следующие сутки. Продемонстрировав свое максимальное значение на уровне 187 (139; 208) вызовов в сутки на фоне подъема заболеваемости в октябре 2020 г., в первые недели работы Центра данный показатель снизился. В дальнейшем значимых изменений числа вызовов СМП, перешедших на следующие сутки, не отмечалось — целый год с декабря 2020 г. такие вызовы преимущественно не регистрировались.

Сопоставление с приведенными выше данными анализа за распределения потоков обращений пациентов в Центр в различные периоды пандемии позволяет сделать вывод, что снижение числа обращений за СМП происходило главным образом за счет перераспределения на Центр непрофильных обращений, которые не требовали оказания медицинской помощи и занимали наибольший удельный вес в общей структуре на протяжении всего исследования. Перераспределение Центром части обращений в поликлиники стоит считать вспомогательным фактором снижения нагрузки на систему оказания СМП, роль которого возрастает в периоды доминирования высококонтагиозных, но низкопатогенных штаммов (так, выраженное изменение структуры в сторону увеличения доли вызовов, переданных Центром в первичное звено, наблюдалось в четвертую «волну» пандемии, характеризующуюся циркуляцией в Томской области штамма Omicron).

Анализ временных показателей нагрузки на службу СМП

В полной мере получить представление об изменении нагрузки на службу СМП в периоды неблагоприятной эпидемиологической ситуации и оценить эффективность такой организационной меры, как открытие Центра, позволяют временные показатели. На протяжении исследования наблюдалось несколько периодов увеличения среднего времени ожидания по всем вызовам СМП и по вызовам, связанным с COVID-19, совпадавших с периодами подъема заболеваемости. Рекордные значения временных показателей зафиксированы в период второй «волны» COVID-19. В октябре 2020 г. среднее время ожидания по всем вызовам СМП составило 123 (101; 172) мин, а по вызовам, связанным с COVID-19, – 282 (216; 349) мин.

Именно в это время Центр начал свою работу, и уже в первые месяцы его активной деятельности регистрировалось достоверное снижение среднего времени ожидания как по всем категориям вызовов СМП, так и по вызовам, связанным с COVID-19, на фоне сохранявшегося увеличения среднего числа заболевших. Среднее время ожидания СМП как по всем вызовам, так и по вызовам, связанным с COVID-19, зафиксированное в периоды третьей и четвертой «волн», в динамике показало достоверный рост. Однако по своим значениям временные показатели в эти периоды были практически в два раза меньше, чем во вторую «волну».

Таким образом, анализ динамики всех количественных и временных показателей, в совокупности характеризующих работу службы СМП во время пандемии COVID-19, позволяет прийти к выводу, что чрезвычайная нагрузка на скорую помощь пришлась на октябрь 2020 г. Именно в октябре 2020 г. зарегистрировано максимальное среднее число обращений за СМП в сутки, наиболь-

шее среднее количество обслуженных вызовов СМП, связанных с COVID-19, а также самое длительное среднее время ожидания оказания как по всем вызовам СМП, так и по вызовам, связанным с COVID-19.

Обсуждение

Скорая помощь как экстренная служба всегда работает в режиме повышенной готовности. Распространение COVID-19 сделало еще более значимой основную ее задачу – быстрое и качественное оказание скорой и неотложной медицинской помощи населению.

В периоды повышенной заболеваемости COVID-19 число вызовов скорой помощи беспрецедентно выросло во всем мире. Так, в Израиле в первые три месяца 2020 г. число обращений в службу СМП выросло на 1900% по сравнению с тем же периодом 2019 г. [6]. В северных районах Италии в период пандемии зафиксирован четырехкратный рост общего числа вызовов СМП и увеличение временного интервала до прибытия бригады СМП на место вызова до одного часа [7]. В Томской области периодом пиковой нагрузки на службу СМП стал октябрь 2020 г. Это подтверждается зарегистрированными максимальными значениями количественных и временных показателей, характеризующих работу «скорой» в целом. В сложившейся ситуации неизбежно происходили сбои в работе диспетчерских центров, значительно увеличивалось время реагирования на обращения граждан в службу СМП.

В условиях пандемии новые возможности по управлению эпидемическим процессом и повышению адаптивности службы СМП к возросшей нагрузке открыли цифровые технологии, в том числе инструменты удаленного мониторинга [9–11]. Внедрение дистанционного консультирования и догоспитальной оценки тяжести состояния пациентов с использованием специальных алгоритмов стало одной из стратегий службы СМП в борьбе с COVID-19 [2].

Проведенное исследование показало, что в период пандемии Центр стал значимым инструментом противостояния возрастающей нагрузке для службы СМП и системы здравоохранения региона в целом. Во-первых, работа Центра позволила распределить потоки обращений за медицинской помощью. Алгоритмы, используемые для оценки тяжести состояния пациентов, дали возможность определять приоритетность обслуживания экстренных вызовов, перенаправлять обращения по причинам, в отношении которых медицинская помощь может быть оказана в амбулаторных условиях, в поликлиники. Во-вторых, Центр, взяв на себя часть нагрузки, связанной с консультированием пациентов по возникающим вопросам, позволил высвободить имеющиеся ресурсы для оказания скорой помощи и улучшить показатели реагирования службы СМП на поступающие обращения.

Подобные эффекты от внедрения системы дистанционного медицинского консультирования были получены в Ивановской области [4].

Представленные результаты позволяют сделать вывод, что в период неблагоприятной эпидемической обстановки служба скорой помощи, помимо возросшей нагрузки, связанной с заболеваемостью населения, столкнулась с большим числом непрофильных вызовов, когда оказание медицинской помощи не требовалось, и пациенту была необходима консультация [2].

Каждый из периодов подъема заболеваемости COVID-19 имел свои особенности с точки зрения потреб-

ностей пациентов в определенных видах помощи. Это во многом обусловлено особенностями течения заболевания, зависящими от циркулирующего на территории региона штамма вируса. В настоящем исследовании самым показательным периодом в анализе эффективности дистанционного мониторинга пациентов с COVID-19 стала вторая «волна» эпидемиологического процесса. Центр начал свою работу в середине «волны», поэтому на основании имеющихся данных можно проследить разницу в количественных и временных показателях работы службы СМП в сравнительно одинаковых условиях развития эпидемического процесса – до открытия Центра и в период его активной работы. Тот факт, что при последующих подъемах заболеваемости показатели работы службы СМП не только не ухудшались, но и демонстрировали значения ниже таковых в период меньших значений суточного прироста подтвержденных случаев COVID-19, также может служить следствием положительного влияния деятельности Центра на работу службы СМП.

Выявленная положительная динамика количественных и временных показателей работы службы СМП после начала работы Центра подтверждает результативность дистанционного мониторинга состояния здоровья пациентов с COVID-19. С позиции граждан, которые обращались за СМП, эффективность деятельности Центра выражается в получении своевременной квалифицированной консультации в случаях, когда оказание экстренной медицинской помощи не требовалось, в снижении времени ожидания скорой медицинской помощи. С позиции региональной системы здравоохранения уменьшение числа вызовов, поступающих в службу СМП, за счет перераспределения «непрофильной» нагрузки и выстраивания маршрутизации пациентов в зависимости от поводов обращения и тяжести состояния позволило стабилизировать работу «скорой» в критической для отрасли ситуации.

Стоит отметить, что эффективность стратификации обращений граждан в службу СМП по степени риска и их приоритизации по скорости оказания и виду медицинской помощи во многом зависит от выбранного алгоритма оценки состояния здоровья. Поэтому анализ чувствительности и специфичности алгоритмов, применяемых в работе Центра для определения тактики сопровождения пациентов с COVID-19, станет предметом наших дальнейших научных изысканий.

Заключение

Результаты проведенного исследования демонстрируют наличие положительных системных эффектов от деятельности Центра, выражающихся в снижении нагрузки на службу СМП в период повышенной потребности населения в медицинской помощи, обусловленной распространением COVID-19.

С учетом доказанной эффективности опыт Томской области по созданию Центра, осуществляющего дистанционное консультирование пациентов с COVID-19, может быть применен в качестве меры адаптации региональных систем здравоохранения в случае возникновения новых эпидемических угроз. Решения, предпринятые в исследовании, могут быть взяты за основу при организации системы дистанционного мониторинга иных категорий пациентов в целях повышения доступности медицинской помощи и эффективности использования ресурсов медицинских организаций.

Литература / References

1. Плавун Н.Ф. Работа московской скорой помощи в условиях пандемии. *Московская медицина*. 2021;(3):17–19. [Plavunov N.F. Rabota moskovskoy skoroy pomoshchi v usloviyakh pandemii. *Moskovskaya meditsina*. 2021;(3):17–19. (In Russ.)]. URL: <https://niioz.ru/upload/iblock/826/826d09368956df821178c6bcde20c828.pdf> (25.10.2023).
2. Al Amiry A., Maguire B.J. Emergency Medical Services (EMS) calls during COVID-19: early lessons learned for systems planning (A narrative review). *Open Access Emerg. Med.* 2021;13:407–414. DOI: 10.2147/OAEM.S324568.
3. Тарасенко А.Д., Ножкина Н.В. Анализ деятельности отделения скорой медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы VI Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий; 8–9 апреля 2021, Екатеринбург. Екатеринбург: 2021;3:846–850. [Tarasenko A.D., Nozhkina N.V. Analiz deyatel'nosti otdeleniya skoroy meditsinskoj pomoshchi v usloviyakh pandemii COVID-19. Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsinskoj nauki i zdravookhraneniya: Materialy VI Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh i studentov, posvyashchennoy godu nauki i tekhnologii; Ekaterinburg, April 8–9, 2021. Ekaterinburg; 2021;3:846–850. (In Russ.)].
4. Куликова И.Б., Москвина С.С. Трансформация службы скорой медицинской помощи в период пандемии COVID-19: корреляционно-тематический анализ. *Российский медицинский журнал*. 2022;28(3):193–199. [Kulikova I.B., Moskvina S.S. Transformation of the ambulance service during the COVID-19 pandemic: correlation and thematic analysis. *Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal*. 2022;28(3):193–199. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/medjrf108938.
5. Бойков В.А., Барановская С.В., Деев И.А., Тарануха Е.В., Шибалков И.П., Бабешина М.А. Медицинский центр удаленного мониторинга пациентов с COVID-19: опыт организации и оценка эффективности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(2):12–22. [Boykov V.A., Baranovskaya S.V., Deev I.A., Taranukha E.V., Shibalkov I.P., Babeshina M.A. Medical center for remote monitoring of COVID-19 patients: organization experience and efficiency assessment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(2):12–22. (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-2-12-22.
6. Jaffe E., Strugo R., Bin E., Blustein O., Rosenblat I., Alpert E.A. et al. The role of emergency medical services in containing COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2020;38(7):1526–1527. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.023.
7. Perlini S., Canevari F., Cortesi S., Sgromo V., Brancaglione A., Contri E. et al. Emergency department and out-of-hospital emergency system (112—AREU 118) integrated response to coronavirus disease 2019 in a Northern Italy centre. *Intern. Emerg. Med.* 2020;15(5):825–833. DOI: 10.1007/s11739-020-02390-4.
8. Стопкоронавирус.рф. Официальный интернет-ресурс для информирования населения по вопросам коронавируса (COVID-19). [Official internet resource for informing the population about the coronavirus (COVID-19)]. URL: <https://стопкоронавирус.рф/> (27.04.2022).
9. Ting D.S.W., Carin L., Dzau V., Wong T.Y. Digital technology and COVID-19. *Nat. Med.* 2020;26(4):459–461. DOI: 10.1038/s41591-020-0824-5.
10. Jnr B.A. Use of telemedicine and virtual care for remote treatment in response to COVID-19 pandemic. *J. Med. Syst.* 2020;44(7):1–9. DOI: 10.1007/s10916-020-01596-5.
11. Li P., Liu X., Mason E., Hu G., Zhou Y., Li W. et al. How telemedicine integrated into China's anti-COVID-19 strategies: case from a National Referral Center. *BMJ Health & Care Informatics*. 2020;27(3):e100164. DOI: 10.1136/bmjhci-2020-100164.

Информация о вкладе авторов

Барановская С.В. – разработка концепции и дизайна исследования, формирование базы данных, анализ и интерпретация данных, написание и подготовка текста статьи.

Сиротина А.С. – формирование базы данных, статистический анализ данных и интерпретация результатов, написание и подготовка текста статьи.

Кобякова О.С. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и написание текста статьи.

Бойков В.А. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание и подготовка текста статьи.

Деев И.А. – разработка концепции и дизайна исследования, Шибалков И.П. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных.

Бабешина М.А. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных.

Цхай В.Ф. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Барановская Светлана Викторовна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2587-2545. E-mail: sv-baranovskaya@yandex.ru.

Сиротина Алина Сергеевна, аспирант, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1882-5038. E-mail: [sirotina.as@ssmu.ru](mailto:siroтина.as@ssmu.ru).

Кобякова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, директор Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0098-1403. E-mail: kobyakovaos@mednet.ru.

Information on author contributions

Baranovskaya S.V. – study concept and design; database formation, data analysis and interpretation; drafting of the article.

Sirotnina A.S. – database formation, data statistical analysis and interpretation; drafting of the article.

Kobyakova O.S. – study concept and design; data analysis and interpretation; drafting of the article.

Boykov V.A. – study concept and design; database formation, data analysis and interpretation; drafting of the article.

Deev I.A. – study concept and design.

Shibalkov I.P. – study concept and design; data analysis and interpretation. Babeshina M.A. – study concept and design; data analysis and interpretation.

Tskhai V.F. – study concept and design; data analysis and interpretation.

Information about the authors

Svetlana V. Baranovskaya, Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Health Organization and Public Health Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-2587-2545. E-mail: sv-baranovskaya@yandex.ru.

Alina S. Sirotnina, Graduate Student, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-1882-5038. E-mail: [sirotina.as@ssmu.ru](mailto:sirotnina.as@ssmu.ru).

Olga S. Kobyakova, Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-0098-1403. E-mail: kobyakovaos@mednet.ru.

Бойков Вадим Андреевич, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7532-7102.
E-mail: boykov85@mail.ru.

Деев Иван Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры управления, экономики здравоохранения и медицинского страхования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4449-4810.
E-mail: ivandeyev@yandex.ru.

Шибалков Иван Петрович, канд. экон. наук, ведущий научный сотрудник, отдел научных основ организации здравоохранения, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4255-6846.
E-mail: shibalkov.ivan@yandex.ru.

Бабешина Марина Александровна, аспирант, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2390-7935.
E-mail: mary.babeshina@gmail.com.

Цхай Валентина Федоровна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9892-2825.
E-mail: valentinadistant@inbox.ru.

Сиротина Алина Сергеевна, e-mail: sirotina.as@ssmu.ru.

Vadim A. Boykov, Dr. Sci. (Med), Associate Professor, Head of the Department of Health Organization and Public Health, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-7532-7102.

E-mail: boykov85@mail.ru.

Ivan A. Deev, Dr. Sci. (Med), Professor, Management, Economics of Healthcare and Medical Insurance Department, School of Continuing Medical Education. ORCID 0000-0002-4449-4810.

E-mail: ivandeyev@yandex.ru.

Ivan P. Shibalkov, Cand. Sci. (Econ.), Leading Research Scientist, Department of Scientific Bases of Healthcare Organization, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-4255-6846.

E-mail: shibalkov.ivan@yandex.ru.

Marina A. Babeshina, Graduate Student, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-2390-7935.

E-mail: mary.babeshina@gmail.com.

Valentina F. Tskhai, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Surgical Diseases with a course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-9892-2825.

E-mail: valentinadistant@inbox.ru.

Alina S. Sirotnina, e-mail: sirotina.as@ssmu.ru.

Received August 8, 2023

Поступила 08.08.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-290-297>
УДК 616.1-084:613]-055.1/.2(571.12)

Ассоциации самооценки здоровья и физической активности среди населения среднеурбанизированного города Западной Сибири (гендерный аспект)

А.М. Акимов¹, В.В. Гафаров², М.И. Бессонова¹, М.М. Каюмова¹, Е.И. Гакова¹,
Е.В. Лебедев¹, Е.В. Акимова¹

¹Тюменский кардиологический научный центр филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», 630090, Российская Федерация, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

Аннотация

Введение. Самооценка здоровья (СЗ) признана индикатором образа жизни, устанавливающим интерпретацию поведенческих факторов риска (ФР) и заинтересованность населения в профилактических мероприятиях на популяционном уровне. Обоснованность использования СЗ в качестве значимого показателя ее ассоциации с распространенностью поведенческих ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности с физической активностью, показана как в отечественной, так и в зарубежной научной литературе.

Цель: определить ассоциации параметров СЗ и физической активности населения среднеурбанизированного города Западной Сибири с позиции гендерных различий.

Материал и методы. Анализ опирается на результаты исследований, полученных при экстраполяции данных репрезентативных выборок трудоспособного населения на модели г. Тюмень. Результаты построены на анализе анкетирования, проводимого в рамках кардиологических скринингов.

Результаты. Показано, что в среднеурбанизированном городе Западной Сибири негативная СЗ и жалобы на него превалирует у женщин, достаточную заботу о своем здоровье констатируют около 10% населения обоего пола. Отношение к физической активности среди трудоспособного населения среднеурбанизированного города Западной Сибири проявляется ее низкой самооценкой с приоритетом у мужчин, у женщин – большей долей отсутствия досуга. В гендерном аспекте среди лиц, считающих себя здоровыми, наиболее негативное отношение к физической активности по позициям отрицательного отношения к физической зарядке, безуспешных попыток делать физическую зарядку, минимального активного досуга, пониженной самооценки физической активности, ее снижения в течение последнего года, установлено у мужчин. Среди лиц с высокой самооценкой здоровья превалирует число мужчин относительно женщин с выраженной негативной оценкой физической активности в категории своего возраста. Среди мужчин относительно женщин с низкой самооценкой здоровья определено наиболее негативное отношение к физической активности по позициям отрицательного отношения к физической зарядке, а также реализации готовности к выполнению физических упражнений.

Заключение. Таким образом, установленные на тюменской популяции ассоциативные закономерности по конвенционным и неконвенционным ФР ССЗ представляют собой научную основу для некоторых важных аспектов региональных профилактических программ. Такие программы должны быть направлены на углубленное развитие информационного блока с учетом медико-социальных, поведенческих и гендерных различий.

Ключевые слова:	самооценка здоровья, физическая активность, открытая популяция, факторы риска, гендерные различия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

✉ Акимов Александр Михайлович, akimovam@infarkta.net.

Соответствие принципам этики:	у каждого обследуемого предварительно было взято информированное согласие участника, протокол исследования получил одобрение этического комитета института (протокол № 63 от 21.05.2012 г.).
Для цитирования:	Акимов А.М., Гафаров В.В., Бессонова М.И., Каюмова М.М., Гакова Е.И., Лебедев Е.В., Акимова Е.В. Ассоциации самооценки здоровья и физической активности среди населения среднеурбанизированного города Западной Сибири (гендерный аспект). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):290–297. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-290-297 .

Associations of health and physical activity self-assessment among the population of a medium-urbanized city of Western Siberia (gender aspect)

Alexander M. Akimov¹, Valery V. Gafarov², Marina I. Bessonova¹,
Marina M. Kayumova¹, Ekaterina I. Gakova¹, Egor V. Lebedev¹,
Ekaterina V. Akimova¹

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Science, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

²Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 10, Academician Lavrentiev pr., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

Abstract

Substantiation of research. Health self-assessment is recognized as a lifestyle indicator that establishes the interpretation of behavioral risk factors and the interest of the population in preventive measures at the population level. The validity of using health self-assessment as a significant indicator of its association with the prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases, and particular, with physical activity, is shown both in domestic and foreign scientific literature.

Aim. To determine the associations of parameters of health self-assessment and physical activity of the population of a medium-sized city of Western Siberia in terms of gender differences.

Methods. The analysis is based on the results of studies obtained by extrapolating data from representative samples of the working-age population to the model of the city of Tyumen. The results are based on the analysis of the questionnaire conducted in the framework of cardiological screenings.

Results. It is shown that in a moderately urbanized city of Western Siberia, negative self-assessment of health and complaints about it prevails among women. About 10% of the population of both sexes state sufficient concern for their health. The attitude to physical activity among the working-age population of a medium-urbanized city of Western Siberia is manifested by its low self-esteem with priority among men, and among women - by a greater share of lack of leisure in the gender aspect. In the gender aspect, among people who consider themselves healthy, the most negative attitude towards physical activity in terms of positions of a negative attitude towards physical exercise, unsuccessful attempts to do physical exercises, minimal active leisure, low self-esteem of physical activity, as well as its decline over the last year, was established in men. Among people with high self-esteem of health, the prevailing number of men relative to women with a pronounced negative assessment of their physical activity in comparison with other people of their age. Among men, relative to women with low self-esteem of health, the most negative attitude to physical activity was determined in terms of negative attitude to physical exercise, as well as the realization of readiness to perform physical exercises.

Conclusion. Thus, the associative patterns established in the Tyumen population for conventional and non-conventional cardiovascular diseases risk factors represent a scientific basis for some important aspects of regional prevention programs. Such programs should be aimed at the in-depth development of the information block, taking into account medical, social, behavioral and gender differences.

Keywords:	self-assessment of health, physical activity, open population, risk factors, gender differences.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards:

the informed consent of the participant was previously taken from each subject; the study protocol was approved by the ethical committee of the institute (Protocol No. 63 dated May 21, 2012).

For citation:

Akimov A.M., Gafarov V.V., Bessonova M.I., Kayumova M.M., Gakova E.I., Lebedev E.V., Akimova E.V. Associations of health and physical activity self-assessment among the population of a medium-urbanized city of Western Siberia (gender aspect). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(4):290–297. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-290-297>.

Введение

Самооценка здоровья (СЗ) представляет собой интегральный показатель, достаточно точно прогнозирующий состояние здоровья популяций [1–3]. Вместе с тем СЗ признана индикатором образа жизни, устанавливающим интерпретацию поведенческих факторов риска (ФР) и заинтересованность населения в профилактических мероприятиях на популяционном уровне [4, 5]. Анализ эпидемиологических исследований продемонстрировал обоснованность использования СЗ в качестве значимого показателя ее ассоциации с распространенностью поведенческих ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности с физической активностью [1, 6, 7]. Вместе с тем показано, что одним из определяющих ФР развития ССЗ является низкая физическая активность (НФА) [1, 8].

На основе типичных для лиц разного пола биологических, социальных и поведенческих характеристик определены гендерные особенности не только образа жизни, но и разные параметры отношения к своему здоровью [9–11]. Между тем программное профилактическое планирование с использованием только биомедицинского подхода оказывается недостаточно эффективным в связи с тем, что при этом паттерн поведения в целом для лиц разного пола объясняется лишь отдельными физиологическими реакциями [12, 13]. В соответствии с этим реальное управление процессом здоровья трудоспособного населения и отдельных его популяций должно учитывать ситуацию по совокупности социальных и поведенческих характеристик, сложившуюся в условиях изучаемого региона, а также их ассоциации с субъективно-объективным показателем здоровья населения – его самооценкой [8, 12].

Цель исследования: определить ассоциации параметров СЗ и физической активности населения средне-урбанизированного города Западной Сибири с позиции гендерных различий.

Материал и методы

Представленный научный анализ базируется на исследованиях, проведенных в рамках бюджетной фундаментальной темы 2017–2021 гг. Томского НИМЦ в рамках задачи по определению популяционных закономерностей ассоциаций конвенционных и неконвенционных ФР ССЗ в тюменском регионе. Для проведения двух одномоментных эпидемиологических исследований из списочного состава Центрального административного округа г. Тюмени «случайным» методом были определены две репрезентативные выборки разного пола в возрасте 25–64 лет числом 1000 человек каждая. Анализ опирался на результаты исследований, полученных при экстраполяции данных репрезентативных выборок трудоспособного населения на модели г. Тюмень. Резуль-

таты построены на анализе анкетирования, проводимого в рамках кардиологических скринингов.

Анализ параметров отношения к своему здоровью и НФА был проведен посредством применения анкеты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) МОНИКА-психосоциальная [3]. Протокол исследования получил одобрение этического комитета института, а у каждого обследуемого предварительно было взято информированное согласие участника.

В рамках проведения кардиологического скрининга каждому из обследуемых для самозаполнения была предоставлена стандартная анкета ВОЗ МОНИКА-психосоциальная. Используемая анкета включала в себя модули, два из которых были взяты для анализа в настоящем исследовании (1 – самооценка здоровья населения, 2 – отношение населения к физической активности).

В качестве инструмента для статистического анализа была применена СТАТИСТИКА 21.0. Поскольку популяционные выборки были стратифицированы по четырем десятилетиям жизни каждая, анализ данных проводился по стандартизованному показателю (СП) по возрасту. Стандартизация каждого параметра по возрасту проводилась прямым методом с применением данных переписи Российской Федерации 2021 г. Для оценки статистической значимости между двумя параметрами использовался критерий χ^2 Пирсона, за критический уровень принимался $p < 0,05$.

Результаты

Данные анкеты показали, что в тюменской популяции нездоровое население составило около 60% лиц обоего пола, у 70% имелись жалобы, в пределах 90% населения считали, что заботятся о здоровье недостаточно, тогда как такой крайней позиции, как абсолютно здоровые, придерживались лишь полтора процента населения. Более половины лиц мужского пола и около трети лиц женского пола позиционировали себя как здоровые.

По параметру СЗ в категориях «здоровье хорошее» и «болен» СП в гендерном аспекте практически не различался. Были выявлены статистически значимые различия с превышением у лиц мужского пола оценок «совершенно здоров» (2,5% vs 0,6%, $p = 0,0045$) и «здоров» (40,8% vs 20,3%, $p = 0,0001$), с превалированием показателя у женщин – с оценкой «не совсем здоров» (37,7% vs 63,4%, $p = 0,0001$), рисунок 1.

Жалобы на свое здоровье существенно чаще имели женщины (57,6% vs 77,3%, $p = 0,0001$). В отношении заботы о своем здоровье не было выявлено гендерных различий среди респондентов как в позитивных, так и в негативных ответах на предложенное анкетирование, хотя однозначно утвердительный ответ о достаточной заботе о здоровье дали лишь 8,9% мужчин и 11,5% женщин.

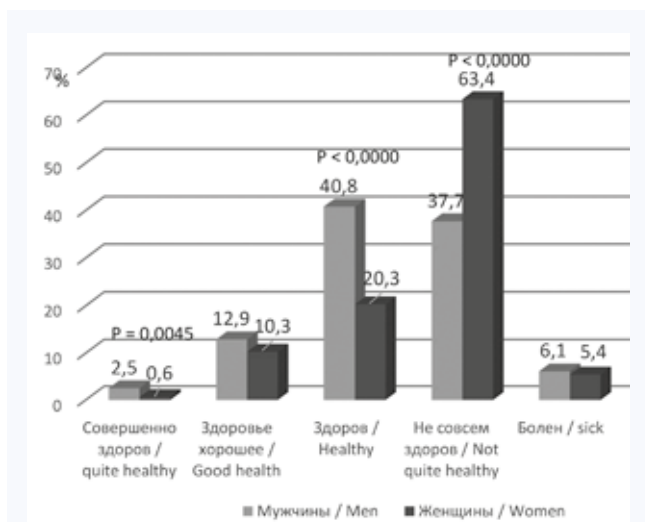


Рис. 1. Самооценка состояния здоровья среди мужчин и женщин г. Тюмени в гендерном аспекте, %
Fig. 1. Health self-assessment among men and women of Tyumen in the gender aspect, %

По параметрам физической активности 19% мужчин и 18% женщин занимались физической зарядкой регулярно, а 14% мужчин и 13% женщин констатировали активное проведение досуга и увеличили физическую активность за период последних 12 мес. В своей возрастной категории около 40% тюменской популяции считали себя наиболее физически активными.

Вместе с тем, если в отношении регулярных занятий физической зарядкой гендерных различий среди тюменского населения не выявлялось, то другие ответы на первый вопрос предложенной анкеты показали явный приоритет негативного отношения к физической активности среди лиц мужского пола. Так, на крайней позиции негативного отношения к физической активности находилось существенно больше мужчин по сравнению с этим показателем у женщин (14,8% vs 3,6%, $p = 0,0001$). Наибольшее число тех, кто хотел бы делать физическую зарядку, напротив, отмечалось среди женщин (49,5% vs 56,8%, $p = 0,0009$). Безуспешные попытки делать физическую зарядку наиболее редко встречались у мужчин, по сравнению с показателем у женщин различия также были статистически значимыми (15,4% vs 21,2%, $p = 0,0212$), рисунок 2.

На вопрос анкеты, касающийся досуга, существенные различия были установлены только по последнему ответу на предложенный тест: «у меня нет досуга». Если среди мужчин такой ответ прозвучал чуть более чем у 1% населения, то среди женщин вообще не имели досуга около 3,5% населения (1,3% vs 3,4%, $p = 0,0052$).

В зависимости от СЗ лиц мужского пола, отрицающих необходимость физической зарядки, было существенно больше (при наличии хорошего здоровья: 25,0% vs 2,6%, $p < 0,001$; при ответе «здоров»: 13,8% vs 0,1%, $p < 0,001$; при ответе «не совсем здоров»: 14,3% vs 4,6%, $p < 0,001$). Женщины существенно чаще стремились к увеличению физической активности в категории «не совсем здоров» (51,6% vs 61,4%, $p = 0,0058$). Женщины, считающие себя здоровыми, существенно чаще здоровых мужчин безуспешно пытались заняться физической зарядкой

(15,9% vs 25,3%, $p = 0,0152$). Вместе с тем, независимо от гендерных различий, по мере снижения самооценки здоровья уменьшалась и доля регулярно делавших физическую зарядку: от 70,0–50,0% в позиции «совершенно здоров» до 20,0–12,5% в позиции «болен» (таблица).

Статистически значимая тенденция к росту физической активности досуга имела место среди женщин, считающих себя здоровыми, относительно показателя среди здорового мужского контингента (25,7% vs 34,9%, $p = 0,0398$). Существенные гендерные различия при неопределенном ответе в отношении досуга – «бывает всякое» – получены при самооценке «болен» (51,7% vs 45,0%, $p = 0,0023$). Независимо от гендерных различий, по мере снижения СЗ доля лиц с физически пассивным досугом увеличивалась до 33,3–32,5% в позиции «болен».

Если физическая активность не изменилась в группе здоровых в течение последнего года у большей части женщин относительно мужчин (65,7% vs 75,3%, $p = 0,0377$), то доля мужчин, ставших за этот период времени менее подвижными, напротив, превалировала над долей женщин (20,5% vs 10,3%, $p = 0,0067$). По параметру оценки физической активности в своей возрастной категории в группе здоровых несколько пассивнее ощущали себя мужчины (11,6% vs 4,8%, $p = 0,0194$), а значительно пассивнее – женщины (0,9% vs 6,2%, $p = 0,0008$).

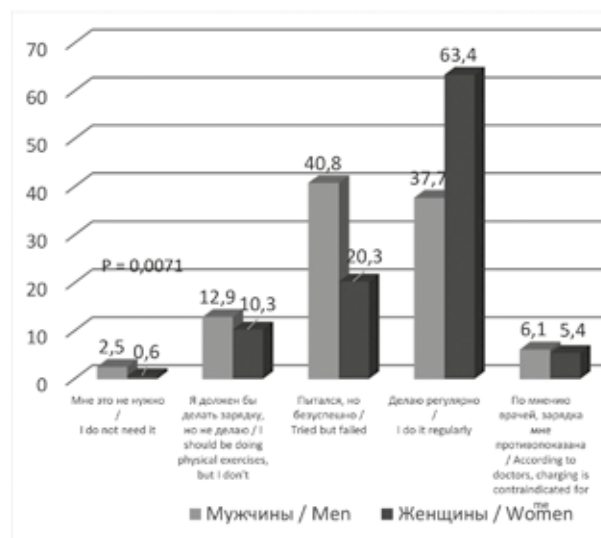


Рис. 2. Отношение к физической активности среди мужчин и женщин г. Тюмени в гендерном аспекте, %
Fig. 2. The attitude to physical activity among men and women of Tyumen in the gender aspect, %

Обсуждение

Анализ эпидемиологических исследований в Российской Федерации продемонстрировал крайне низкую СЗ, тогда как в западноевропейских странах низкую СЗ имели менее десятой части населения [2, 7, 14, 15]. По данным сибирских исследователей, негативную СЗ отметило более половины трудоспособного населения [4]. Кроме того, только десятая часть городского населения Сибири продемонстрировала как достаточную заботу о здоровье, так и доверие современной медицине и кардиологической науке [3–5]. В то же время установленные в крупных популяционных исследованиях закономерности по

Таблица. Ассоциации самооценки здоровья и отношения к физической активности населения среднеурбанизированного города Западной Сибири в гендерном аспекте
Table. Associations of health self-assessment and attitudes to physical activity of the population of the average urbanized city of Western Siberia in the gender aspect

Вопрос / отношение Question / attitude	Как Вы оцениваете состояние своего здоровья? How do you assess the state of your health?			
	Совершенно здоров Quite healthy (20/4) М/ж, % p	Здоровье хорошее Good health (100/77) М/ж, % p	Здоров Healthy (327/146) М/ж, % p	Не совсем здоров Not quite healthy (343/436) М/ж, % p
1.1. Мне это не нужно 1.1. I don't need it	0/0	25,0/2,6	13,8/0	14,3/4,6
1.2. Я должен бы делать зарядку, но не делаю 1.2. I should be doing physical exercises, but I don't	20,0/50,0	33,0/42,8	0,1788	51,6/61,4
1.3. Пытался, но безуспешно 1.3. Tried, but failed	10,0/0	13,0/23,4	0,0718	17,5/19,3
1.4. Делаю регулярно 1.4. I do it regularly	70,0/50,0	29,0/31,2	0,7548	14,6/14,0
1.5. По мнению врачей, зарядка мне противопоказана 1.5. According to doctors, physical exercises are contraindicated for me	0/0	0/0	0,3/0	2,0/0,7
2.1. Физически активно 2.1. Physically active	70,0/0	29,0/24,7	0,5211	19,0/22,0
2.2. Бывает всякое 2.2. Everything happens	25,0/50,0	56,0/55,8	0,9835	57,9/55,3
2.3. Физически пассивно (лежу, сижу, смотрю телевизор, читаю, пишу, мастерю) 2.3. Physically passive (lying, sitting, watching TV, reading, writing, making)	0/50,0	15,0/16,9	0,7336	21,6/19,0
2.4. У меня нет досуга 2.4. I have no leisure	5,0/0	0/2,6	1,5/2,7	1,5/3,7
3. Изменилась ли Ваша физическая активность (подвижность, занятия спортом и др.) в течение последних 12 месяцев? 3. Has your physical activity (mobility, sports, etc.) changed during the last 12 months?	55,0/0	18,0/15,6	0,6711	13,8/14,4
3.1. Да, стал более активным 3.1. Yes, I have become more active	35,0/100,0	66,0/61,0	0,4958	62,1/64,0
3.2. Не изменилась 3.2. Has not changed	10,0/0	16,0/23,4	0,2168	29,2/23,6
3.3. Стал менее подвижным 3.3. Became less mobile	60,0/0	22,0/32,5	0,1180	8,7/8,5
4. Как оцениваете свою физическую активность по сравнению с другими людьми Вашего возраста? 4. How do you rate your physical activity compared to other people of your age?	20,0/0	35,0/26,0	0,1983	24,2/24,1
4.1. Я значительно активнее 4.1. I am much more active	15,0/50,0	37,0/36,3	0,9306	48,5/44,5
4.2. Несколько активнее 4.2. Somewhat more active	5,0/0	5,0/5,2	0,9534	16,3/18,8
4.3. Такой же, как и другие 4.3. The same as the others	0/50,0	1,0/0	0,0008	2,3/4,1
4.4. Несколько пассивнее 4.4. Somewhat more passive	0/50,0	0/50,0	0,0008	30,0/25,0
4.5. Значительно пассивнее 4.5. Much more passive	0/50,0	1,0/0	0,0008	30,0/22,5

высокому относительному кардиоваскулярному риску в зависимости от СЗ [15, 16] указывает на уязвимость населения трудоспособного возраста среднеурбанизированного сибирского города, в особенности женщин, характеризующихся более негативной СЗ.

Анализ данных настоящего исследования показал, что среди трудоспособного населения среднеурбанизированного сибирского города позитивное отношение к физической активности среди женщин в целом превалировало над таковым среди мужчин. В то же время в настоящем исследовании показано, что женщины, невзирая на выраженную потребность в увеличении физической нагрузки, в большой мере ее не реализуют. Кроме того, при ситуации практически равных приоритетов в отношении активного досуга в гендерном аспекте в тюменской популяции показатель полного отсутствия досуга оказался смещенным от мужчин к женщинам, что, вероятно, говорит и о смещении приоритетов от сохранения здоровья к проблемам социально-экономического характера, которые у женщин, возможно, становятся доминирующими [6]. Однако неправильное поведение вряд ли можно обосновать низкой информированностью тюменского населения о поведенческих ФР ССЗ, так как анализ ранее опубликованных результатов, напротив, показал высокий уровень информированности среди трудоспособного населения тюменской популяции [5]. Скорее, обоснованием этого могут служить данные, касающиеся ассоциаций СЗ и факторов хронического социального стресса на изучаемой популяции, корреляции которых с конвенционными ФР являются доказанными [10, 12, 17, 18]. В современных условиях цивилизации, усиленных реалиями пандемии, уменьшение физической активности становится важнейшей чертой современного общества [9]. Среди лиц мужского пола с высокой СЗ относительно женщин было значительно меньше тех, кто делал попытки к регулярным физическим упражнениям и физически активно проводил свой досуг. В то же время среди здоровых мужчин по сравнению со здоровыми женщинами было значительно больше тех, кто стал менее подвижным в течение последнего года и снизил позиции в отношении оценки по физической активности в категории своего возраста. В свою очередь, у большей части представительниц женской популяции с высокой СЗ, относительно той же группы мужчин, физическая активность в течение 12 мес. не изменилась. Согласно ранее проведенным исследованиям, наибольшая готовность к росту физической активности, ассоциированная с ростом уровня образования,

также была определена среди женщин [6], в женской категории имела место и большая ответственность за свое здоровье [13].

В категории нездоровых лиц мужского пола, относительно такой же категории женщин, меньшая склонность к физической активности выражалась как в отрицательном отношении к физической зарядке, так и в низкой реализации выполнения физических упражнений при казало бы готовности к этому. Вместе с тем женщины, которые, согласно результатам предыдущих исследований на тюменской популяции, менее позитивно относились к медицине, проявляли значительно большую сравнительную активность в категории своего возраста [6].

Таким образом, установленные на тюменской популяции ассоциативные закономерности по конвенционным и неконвенционным ФР ССЗ представляют собой научную основу для некоторых важных аспектов региональных профилактических программ. Такие программы должны быть направлены на углубленное развитие информационного блока с учетом медико-социальных, поведенческих и гендерных различий [12].

Выводы

В среднеурбанизированном городе Западной Сибири негативная СЗ превалирует у женщин, достаточную заботу о своем здоровье демонстрирует десятая часть населения обоого пола.

Отношение к физической активности среди трудоспособного населения среднеурбанизированного города Западной Сибири проявляется ее низкой самооценкой с приоритетом у мужчин, у женщин – большей долей отсутствия досуга.

В гендерном аспекте среди лиц, считающих себя здоровыми, наиболее негативное отношение к физической активности по позициям отрицательного отношения к физической зарядке, безуспешных попыток делать физическую зарядку, минимального активного досуга, пониженной самооценки физической активности, а также ее снижения в течение последнего года, установлено у мужчин. Среди лиц с высокой СЗ превалирует число мужчин относительно женщин с выраженной негативной оценкой физической активности в категории своего возраста. Среди мужчин относительно женщин с низкой СЗ определено наиболее негативное отношение к физической активности по позициям отрицательного отношения к физической зарядке, а также реализации готовности к выполнению физических упражнений.

Литература / References

1. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017;146(6):7–85. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russ. J. Cardiol.* 2017;146(6):7–85 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
2. Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Баланова Ю.А., Школьников В.М. Самооценка здоровья москвичей 55 лет и старше, традиционные факторы риска и их прогностическое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(6):27–33. Shalnova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Balanova Yu.A., Shkol'nikov V.M. Self-assessment of the health of Muscovites 55 years and older, traditional risk factors and their prognostic value. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(6):27–33. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-27-33.
3. Гафаров В.В., Громова Е.В., Гагулин А.В., Гафарова А.В., Панов Д.О.

- Половые различия по информированности и отношению к своему здоровью как субъективно-объективный показатель здоровья населения в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная», HAPIEE). *Терапевтический архив*. 2015;1:14–26. Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V., Panov D.O. Gender differences in health awareness and attitudes as a subjective-objective health index in the population of Russia/ Siberia (WHO MONICA-psychosocial program, HAPIEE project). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015;1:14–26 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201587114-26.
4. Кавешников В.С., Серебрякова И.А., Трубочева И.А. Отношение к своему здоровью, его параметры и самооценка среди участников профилактической акции. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2014;29(3):115–122. Kaveshnikov V.S., Serebryakova I.A., Trubacheva I.A. Health attitudes, their parameters, and self-esteemed health in participants of the preventive effort. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;29(3):115–122. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-115-122.

5. Каюмова М.М., Акимов А.М., Горбунова Т.Ю., Гафаров В.В. Самооценка состояния здоровья мужчин и женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири: гендерные особенности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(5):149–155. Kayumova M.M., Akimov A.M., Gorbunova T.Yu., Gafarov V.V. Self-assessment of health in men and women of the open population of the medium-urbanized city of Western Siberia: gender peculiarities. *Siberian scientific medical journal*. 2019;39(5):149–155. (In Russ.). DOI: 10.15372/SSMJ20190518.
6. Акимов А.М., Каюмова М.М., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Отношение к своему здоровью и стресс в семье в открытой городской популяции: распространенность, взаимосвязи. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;33(4):148–153. Akimov A.M., Kayumova M.M., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Attitude to prevention of heart diseases and stress in the family in the Open city population: prevalence and interrelations. *Siberian Medical Journal*. 2018;33(4):148–153 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153.
7. Tomten S.E., Høstmark A.T. Self-rated health showed a consistent association with serum HDL-cholesterol in the cross-sectional Oslo Health Stud. *Int. J. Med. Sci.* 2007;4(5):405–411. DOI: 10.7150/ijms.4.278.
8. Корнильева И.В., Шальнова С.А., Иванов К.И. Медико-социальные факторы формирования «сердечно-сосудистого» здоровья населения. *Профилактическая медицина*. 2004;4:3–6. Kornileva I.V., Shal'nova S.A., Ivanov K.I. Medico-social factors in the formation of «cardiovascular» public health. *Preventive medicine*. 2004;4:3–6. (In Russ.).
9. Решетников А.В., Присяжная Н.В., Павлов С.В., Вяткина Н.Ю. Восприятие пандемии COVID-19 жителями Москвы. *Социологические исследования*. 2020;(7):138–143. Reshetnikov A.V., Prisyazhnaya N.V., Pavlov S.V., Vyatkina N.Yu. Perception of the COVID-19 Pandemic by Moscow Residents. *Sotsiologicheskie issledovaniya*. 2020;(7):138–143. (In Russ.). DOI: 10.31857/S013216250009481-2.
10. Duchowny K. Do nationally representative cut points for clinical muscle weakness predict mortality? Results from 9 years of follow-up in the health and retirement study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2019;74(7):1070–1075. DOI: 10.1093/gerona/gly169.
11. Lee I.M., Shiroma E.J., Lobelo F., Puska P., Blair S.N., Katzmarzyk P.T. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380:219–229. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61031-9.
12. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международно-го сотрудничества. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(1):4–9. Maslennikova G.Ya., Oganov R.G. Selection of optimal approaches to prevention of non-communicable diseases in international partnership circumstances. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2018;17(1):4–9 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2018-1-4-9.
13. Акимова Е., Гакова Е., Акимов А., Кузнецов В., Кривоножко Д. Гендерные аспекты отношения к здоровью и медицинской помощи в открытой популяции среднего урбанизированного сибирского города. *Журнал Американского колледжа кардиологии*. 2018;72(16):221. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.947.
14. Максимова Т.М., Лушкина Н.П. Закономерности формирования самооценки здоровья в различных группах населения. Российская академия медицинских наук. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья*. 2014;1:8–172. Maksimova T.M., Lushkina N.P. Regularities of the formation of self-assessments of health in various population groups. *Russian Academy of Medical Sciences. Bulletin of the National Research Institute of Public Health*. 2014;1:8–172. (In Russ.).
15. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(1):4–9. Shal'nova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Factors influencing cardiovascular mortality in Russian population. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2005;4(1):4–9. (In Russ.). URL: https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/901?locale=ru_RU (12.01.2023).
16. Rowlands G.P., Mehay A., Hampshire S., Phillips R., Williams P., Mann A. et al. Characteristics of people with low health literacy on coronary heart disease GP registers in South London: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(1):e001503. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001503.
17. Акимов А.М. Параметры основных стрессовых событий в молодом возрасте по данным кросс-секционных эпидемиологических исследований. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3660. Akimov A.M. Parameters of stressful events at a young age (data of cross-sectional epidemiological studies). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3660. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3660.
18. Гаврилов Д.В., Гусев А.В., Никулина А.В., Кузнецова Т.Ю., Драпкина О.М. Правильность оценки сердечно-сосудистого риска в повседневной клинической практике. *Профилактическая медицина*. 2021;24(4):69–75. Gavrilov D.V., Gusev A.V., Nikulina A.V., Kuznetsova T.Yu., Drapkina O.M. Accuracy of Cardiovascular Risk Assessment in Routine Clinical Practice. *Preventive medicine*. 2021;24(4):69–75. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20212404169.

Информация о вкладе авторов

Акимов А.М., Гафаров В.В. предложили концепцию исследования и разработали его протокол.

Акимова Е.В., Гакова Е.И., Бессонова М.И. организовали сбор данных и сформировали выборку для исследования.

Каюмова М.М., Акимов А.М., Лебедев Е.В. анализировали и интерпретировали данные, написали первую версию рукописи, вместе с Акимовой Е.В. внесли вклад в окончательную доработку исходного материала рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Акимов Александр Михайлович, канд. соц. наук, старший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5152-8460.

E-mail: akimovam@infarkta.net.

Гафаров Валерий Васильевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследователь-

Information on author contributions

Akimov A.M., Gafarov V.V. proposed the concept of the study and developed its protocol.

Akimova E.V., Gakova E.I., Bessonova M.I. organized data collection and formed a sample for the study.

Kayumova M.M., Akimov A.M., Lebedev E.V. analyzed and interpreted the data, wrote the first version of the manuscript, together with Akimova E.V. contributed to the finalization of the original manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Alexander M. Akimov, Cand. Sci. (Soc.), Senior Research Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Science. ORCID 0000-0001-5152-8460.

E-mail: akimovam@infarkta.net.

Valeriy V. Gafarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences". ORCID 0000-0001-5701-7856.

E-mail: valery.gafarov@gmail.com.

ского центра Института цитологии и генетики Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5701-7856.

E-mail: valery.gafarov@gmail.com.

Бессонова Марина Игоревна, директор Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2686-3715.

E-mail: bessonova@infarkta.net.

Каюмова Марина Михайловна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5326-119X.

E-mail: kayumova@infarkta.net.

Гакова Екатерина Ивановна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8662-8760.


E-mail: gakova@infarkta.net.

Лебедев Егор Викторович, лаборант-исследователь, лаборатория эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6222-0445.

E-mail: lebedev@infarkta.net.

Акимова Екатерина Викторовна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9961-5616.

E-mail: akimovaEV@infarkta.net.

 **Акимов Александр Михайлович**, e-mail: akimovam@infarkta.net.

Marina I. Bessonova, Director of the Tyumen Cardiology Research Center, a branch of the Tomsk State Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2686-3715.

E-mail: bessonova@infarkta.net.

Marina M. Kayumova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Science. ORCID 0000-0001-5326-119X.

E-mail: kayumova@infarkta.net.

Ekaterina I. Gakova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Science. ORCID 0000-0001-8662-8760.

E-mail: gakova@infarkta.net.

Egor V. Lebedev, Research Assistant, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen cardiology research center, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Science. ORCID 0000-0001-6222-0445.

E-mail: lebedev@infarkta.net.

Ekaterina V. Akimova, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Science. ORCID 0000-0002-9961-5616.

E-mail: akimovaEV@infarkta.net.

 **Alexander M. Akimov**, e-mail: akimovam@infarkta.net.

Received September 02, 2022

Поступила 02.09.2022.



Академик РАН Л.С. Барбараш (22.06.1941—14.11.2023)

14 ноября 2023 г. ушел из жизни выдающийся советский и российский кардиохирург, талантливый ученый, заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Леонид Семенович Барбараш.

Леонид Семенович был яркой, самобытной личностью, прирожденным лидером, способным увлечь и вести за собой коллектив единомышленников. Его путь в науку и клинику начался с идеи разработки новых моделей биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии., которую он успешно реализовал, собрав коллектив сподвижников. Линейка уникальных медицинских изделий была внедрена в производство и выпускается на базе ЗАО «Неокор».

Кемеровский клинический кардиологический диспансер, основанный Леонидом Семеновичем в 1990 г., стал методическим и клиническим центром вертикализации кардиологической службы. Благодаря слаженной работе коллектива диспансера были достигнуты целевые показатели национальных и региональных программ по борьбе с болезнями системы кровообращения. В 2008 г. академик РАН Л.С. Барбараш создал Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, в котором впервые были объединены усилия и научный потенциал кардиологов, кардиохирургов, специалистов по созданию медицинских изделий. Здесь были внедрены такие технологии, как реконструктивная хирургия мультифокального атеросклероза, оперативное лечение врожденных пороков сердца у новорожденных детей, эндоваскулярная хирургия в коронарных и каротидных бассейнах, малоинвазивные технологии коррекции приобретенных пороков сердца, хирургическая коррекция сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляция.

НИИ КПССЗ стал одним из ведущих центров сердечно-сосудистой хирургии, и кардиологии среди научно-медицинских учреждений Сибирского отделения Российской академии наук. Вершиной организации медицинской помощи при болезнях системы кровообращения и важнейшей вехой в лечении терминаль-

ной хронической сердечной недостаточности явилась выполненная впервые в Кузбассе операция ортотопической трансплантации сердца. Под руководством Л.С. Барбараша, активного исследователя и учителя, был сформирован коллектив высококлассных врачей и ученых – кардиологов, кардиохирургов, анестезиологов-реаниматологов, специалистов по функциональной диагностике с привлечением в команду инженеров, химиков, математиков, биологов.

Леонид Семенович был инициатором создания Фонда поддержки молодых ученых, который оказывал и оказывает значимую финансовую поддержку на старте многих научных и клинических проектов, Кузбасского благотворительного фонда «Детское сердце», нацеленного на оказание помощи в проведении хирургических операций детям с врожденными пороками сердца.

В 2005 г. коллектив под руководством Л.С. Барбараша был заслуженно отмечен Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов – премией Лиллехая за инновационные разработки в области биопротезирования для сердечно-сосудистой хирургии. В 2007 г. за разработку и практическое внедрение уникального «замкнутого» цикла оказания специализированной помощи больным с сердечно-сосудистой патологией Л.С. Барбараш и сотрудники Кузбасского кардиологического центра были удостоены Общественной Премии лучшим врачам России «Призвание». Создав в Кемеровском государственном медицинском университете первую в России студенческую кафедру кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, академик РАН Л.С. Барбараш и его соратники щедро делились своим богатым клиническим и научным опытом со студентами, ординаторами, аспирантами и молодыми врачами.

Дело жизни Л.С. Барбараша – служение науке во имя охраны здоровья людей – будет продолжено его многочисленными учениками и последователями. Светлая память о незаурядном человеке, талантливом ученом и руководителе навсегда сохранится в благодарных сердцах тех, с кем Леонид Семенович прошел свой жизненный путь, кто знал его, работал с ним, учился у него!

Внесение изменений в публикации предыдущих выпусков

Редакция «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины» уведомляет о внесении изменений в следующие публикации:

1. В статье «Церамиды: взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний» (авторы Е.В. Белик, Ю.А. Дылева, О.В. Груздева), опубликованной 29 марта в выпуске № 1 за 2023 г., раздел **Прозрачность финансовой деятельности** следует читать в следующей редакции: «Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от «30» сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р)».

В этой же статье раздел **Financial disclosure** следует читать в следующей редакции:

“The study was supported by the Russian Federation, specifically the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, under the Agreement for providing grant funding in the form of subsidies from the federal budget, dated September 30, 2022, No. 075-15-2022-1202. The study is a part of a comprehensive scientific and technological program of the full innovation cycle, entitled “Development and implementation of technologies in the fields of solid mineral exploration and extraction, industrial safety, bioremediation, and the creation of new products through deep coal processing, all with a gradual reduction of environmental impact and risks to the population’s well-being”. This initiative was established by the Russian Government’s decree No. 1144-r on May 11, 2022”.

2. В статьях «Анализ эффективности различных белковых покрытий для оптимизации эндотелизации полимерных матриц» (авторы Е.А. Великанова, В.Г. Матвеева, Е.А. Сенокосова, М.Ю. Ханова, Е.О. Кривкина, Л.В. Антонова) и «Особенности ремоделирования новообразованной сосудистой ткани на базе биodeградируемых сосудистых протезов, имплантированных в сонную артерию овец: морфогенетический анализ» (авторы Е.О. Кривкина, А.В. Миронов, А.Р. Шабаев, Е.А. Великанова, М.Ю. Ханова, А.В. Синицкая, Л.В. Антонова, Л.С. Барбараш), опубликованных 29 марта в выпуске № 1 за 2023 г., раздел **Прозрачность финансовой деятельности** следует читать в следующей редакции:

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

В этих же двух статьях раздел **Financial disclosure** следует читать в следующей редакции:

“The study was supported by the Russian Federation, specifically the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, under the Agreement for providing grant funding in the form of subsidies from the federal budget, dated September 30, 2022, No. 075-15-2022-1202.

The study is a part of a comprehensive scientific and technological program of the full innovation cycle, entitled “Development and implementation of technologies in the fields of solid mineral exploration and extraction, industrial safety, bioremediation, and the creation of new products through deep coal processing, all with a gradual reduction of environmental impact and risks to the population’s well-being”. This initiative was established by the Russian Government’s decree No. 1144-r on May 11, 2022.”

3. В статье «Роль иммуно-воспалительных механизмов в патогенезе артериальной гипертонии» (авторы В.Ф. Мордовин, И.В. Зюбанова, М.А. Манукян, И.К. Доржиева, А.А. Вторушина, С.А. Хунхинова, А.Ю. Фальковская), опубликованной 29 марта в выпуске № 1 за 2023 г., раздел **Прозрачность финансовой деятельности** следует читать в следующей редакции: «источник финансирования: Гос. задание НИИ кардиологии, Томский НИМЦ (гос. регистрация №122020300043-1 от 03.02.2022)»

В этой же статье раздел **Financial disclosure** следует читать в следующей редакции: «the study was supported in a framework of state assignment for Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (state registration №122020300043-1 от 03.02.2022).

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ! ДОРОГИЕ ДРУЗЬЯ!

Приглашаем вас к участию в работе Пятого Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием **«КАРДИОЛОГИЯ XXI ВЕКА: АЛЬЯНСЫ И ПОТЕНЦИАЛ»**, который пройдет 24-26 апреля 2024 г. в формате онлайн.

Вся информация на портале <https://portal.cardio-tomsk.ru>.
Форум пройдет совместно с XV научно-практической конференцией с международным участием

«Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология»
и XXIII научно-практическим семинаром молодых ученых **«Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии»**.

Тематические направления Форума:

- Фундаментальные и клинические исследования в кардиологии
- Меж- и мультидисциплинарные научные исследования
- Наукоемкие инновации и технологии будущего в кардиологии
- Цифровые технологии в медицине
- Актуальные проблемы популяционной и профилактической кардиологии
- Нерешенные вопросы неотложной кардиологии
- Интервенционная кардиология
- Сердечно-сосудистая патология в детском возрасте
- Современные подходы к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний
- Визуализирующие технологии в кардиологии
- Анестезиология и реаниматология сердечно-сосудистых заболеваний
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемные аспекты реабилитации кардиологических больных
- Инновационные технологии в оказании специализированной кардиологической помощи населению



Научная программа Форума предусматривает пленарные и секционные заседания, сателлитные симпозиумы, круглые столы, мастер-классы, клинические разборы, образовательные семинары и школы, Конкурс на лучший доклад молодых ученых и специалистов, стендовые секции и др.

Программа Форума будет представлена к аккредитации в рамках системы Непрерывного медицинского образования (НМО) по широкому кругу клинических специальностей.

РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ

С 01.10.2023 г. через личный кабинет на сайте Форума

<http://forum.cardio-tomsk.ru>

Прием материалов (тезисы, заявки на доклады и симпозиумы) через сайт форума после заполнения регистрационной формы в личном кабинете.

В рамках XXIII научно-практическим семинаром молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» будет проводиться

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

К Конкурсу молодых ученых приглашаются специалисты, не имеющие ученой степени. Работа за моноавторством может быть подана как на русском, так и английском языке.

Конкурс пройдет в 2-х номинациях: **Фундаментальные исследования;**

Клинические исследования.

До 01.12.2023 г. в личном кабинете на сайте мероприятия <http://forum.cardio-tomsk.ru> важно заполнить регистрационную форму и подать конкурсную работу, оформленную по требованиям, выбрав соответствующую номинацию Конкурса.

До встречи на площадках Форума – 2024!

Ответственный секретарь

Макарова Елена Владимировна – заведующая отделом координации научной и образовательной деятельности, кандидат медицинских наук

Секретарь организационного комитета

Шабловская Наталья Викторовна – специалист по научно-организационной работе отдела координации научной и образовательной деятельности

Контакты организационного комитета:

634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, НИИ кардиологии Томского НИМЦ

Сайт: <https://portal.cardio-tomsk.ru>

E-mail: forum@cardio-tomsk.ru

Тел.: +7 952 895 2595 (WhatsApp)

Шабловская Наталья Викторовна



С уважением,
Научно-организационный комитет
Пятого Всероссийского научно-образовательного форума
с международным участием
«Кардиология XXI века: альянсы и потенциал»

Уважаемые рекламодатели!

Редакция журнала «Сибирский журнал
клинической и экспериментальной медицины»
заключает договора на размещение
рекламных материалов в 2024 г.

Информацию об условиях размещения
можно запросить
у Татьяны Владимировны Тихоновой
tvt@cardio-tomsk.ru, +7 (913) 885-1963.

ВЫШЛИ В СВЕТ

КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Т.Р. Рябова
А.А. Бощенко
М.В. Балахонова
Е.В. Вышлов
В.В. Рябов

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ
ОЦЕНКА ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ
ФУНКЦИИ ЛЕВОГО
ЖЕЛУДОЧКА



КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МОНОГРАФИЧЕСКАЯ СЕРИЯ

С.И. Карась
М.Б. Аржаник
Е.В. Гракова
Э.Э. Кара-Сал

ТЕХНОЛОГИЯ
ДИСТАНЦИОННОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
В КАРДИОЛОГИИ:
ВИРТУАЛЬНЫЕ
ПАЦИЕНТЫ



1'2023
№10

КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МОНОГРАФИЧЕСКАЯ СЕРИЯ

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

ОКСИД АЗОТА:
КЛИНИКО-
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
АСПЕКТЫ
КАРДИОПРОТЕКЦИИ
В КАРДИОХИРУРГИИ



2'2023
№11

КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

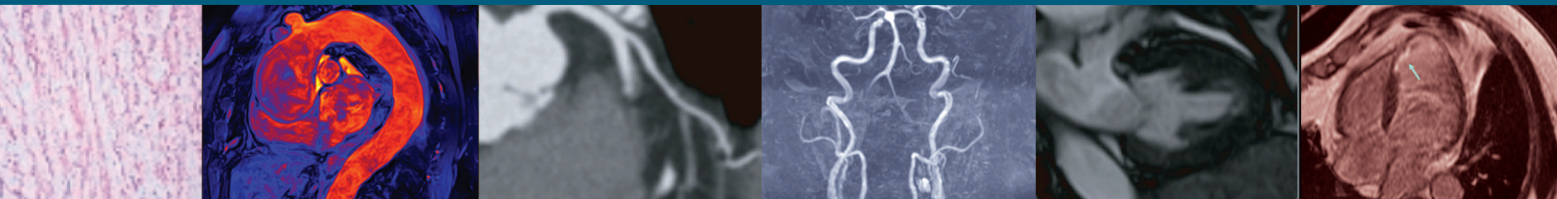
МОНОГРАФИЧЕСКАЯ СЕРИЯ

В.Ф. Морловин, А.Ю. Фальковская,
С.Е. Пекарский, И.В. Зюбанова,
В.А. Личикаки, Е.И. Салонская,
М.А. Манукян, С.А. Хунжинова,
А.А. Вторушина, И.А. Скомкина,
С.В. Попов

АРТЕРИАЛЬНАЯ
ГИПЕРТОНИЯ.
МЕХАНИЗМЫ
ФОРМИРОВАНИЯ И
ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЕ
МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ



3'2023
№12



Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

4'2023

Том 38