



ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ
SCIENCE AND PRACTICE PEER REVIEWED JOURNAL

Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

 **ТОМСКИЙ
НИМЦ**  **НИИ
КАРДИОЛОГИИ**

3'2026
Том 41



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 41, № 3, 2026

Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

SIBERIAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Journal is published from 1996 quarterly

Volume 41, No. 3, 2026

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От главного редактора

9 From the Editor-in-chief

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Насонов Е.Л., Фомичева О.А., Попкова Т.В.
Роль интерлейкина 6 в развитии кардиоваскулярной патологии

12 Nasonov E.L., Fomicheva O.A., Popkova T.V.
The role of interleukin 6 in the development of cardiovascular pathology

Мухомедзянов А.В., Попов С.В., Маслов Л.Н.,
Латонов В.Р., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К.
Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего.
Интермедин

19 Mukhomedzyanov A.V., Popov S.V., Maslov L.N.,
Latonov V.R., Naryzhnaya N.V., Podoxenov Yu.K.
Peptides are cardioprotective drugs of the future. Intermedin

Чебуркин Ю.В., Смирнов Е.А., Мурашко Е.А., Колобов А.А.,
Бондаренко А.Б., Ситков Н.О., Галагудза М.М.
Репаративные процессы при инфаркте миокарда: молекулярные
механизмы и перспективы терапевтического воздействия
(обзор литературы)

27 Cheburkin Yu.V., Smirnov E.A., Murashko E.A., Kolobov A.A.,
Bondarenko A.B., Sitkov N.O., Galagudza M.M.
Reparative processes in myocardial infarction: molecular mechanisms and prospects for therapeutic intervention (literature review)

Мордовин В.Ф., Шаракшанова А.Ч., Зюбанова И.В.,
Манукян М.А., Личикаки В.А., Хунхинова С.А., Попова А.А.,
Долгушин А.С., Фальковская А.Ю.
Паттерны повышения артериального давления, методы измерения и прогнозирование сердечно-сосудистых исходов у пациентов с артериальной гипертензией (обзор литературы).

37 Mordovin V.F., Sharakshanova A.C., Zyubanova I.V.,
Manukyan M.A., Lichikaki V.A., Khunkhinova S.A., Popova A.A.,
Dolgushin A.S., Falkovskaya A.Y.
Blood pressure elevation patterns, measurement methods, and prediction of cardiovascular outcomes in patients with arterial hypertension (literature review)

Джаффарова О.Ю., Созинова Т.А.,
Свинцова Л.И., Картофелева Е.О., Якимова Е.В.
Миокардиальные мостики у детей: диагностические методы и терапевтические подходы (обзор литературы)

45 Jafarova O.Yu., Sozinova T.A.,
Svintsova L.I., Kartofeleva E.O., Yakimova E.V.
Myocardial bridges in children: diagnostic methods and therapeutic approaches (literature review)

Магбулова С.А., Рзаева К.А., Войтов А.В.,
Амансахатова Е.Н., Соинов И.А.
Хирургические и эндоваскулярные методы лечения коарктации аорты у пациентов различных возрастных групп (обзор литературы)

53 Magbulova S.A., Rzaeva K.A., Voitov A.V.,
Amansakhatova E.N., Soynov I.A.
Surgical and endovascular treatment methods for aortic coarctation in patients of different age groups (literature review)

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL INVESTIGATIONS

Кобалава Ж.Д., Ал Аутайри А., Яковенко В.А., Моисеева А.Ю.
Взаимосвязь патологических фенотипов состава тела с неблагоприятными исходами заболевания у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью: возможности биоимпедансного анализа

64 Kobalava Zh.D., Al-Altairi A., Yakovenko V.A., Moiseeva A.Yu.
Relationship of pathological phenotypes of body composition with adverse outcomes in elderly patients with chronic heart failure: opportunities for bioimpedance analysis

Елисеев М.С., Чикина М.Н., Кузьмина Я.И., Глухова С.И.
Иммунологические особенности фенотипов гиперурикемии и подагры

74 Eliseev M.S., Chikina M.N., Kuzmina Ya.I., Glukhova S.I.
Immunological features of hyperuricemia and gout phenotypes

Моисеев А.С., Буланов Н.М., Федулова Е.Р.,
Мершина Е.А., Моисеев С.В.
Клиническая характеристика пациентов с болезнью Фабри в российской популяции

81 Moiseev A.S., Bulanov N.M., Fedulova E.R.,
Merzhina E.A., Moiseev S.V.
Clinical characteristics of patients with Fabry disease in the Russian population

Рябова Т.Р., Абраменко Е.Е., Соколов А.А., Андреев С.Л.,
Шипулин В.М., Шипулин В.В., Завадовский К.В.
Параметры сократительного резерва левого и правого желудочков при добутаминовой стресс-эхокардиографии и трехлетняя выживаемость пациентов с ишемической болезнью сердца и систолической дисфункцией левого желудочка

90 Ryabova T.R., Abramenko E.E., Sokolov A.A., Andreev S.L.,
Shipulin V.M., Shipulin V.V., Zavadovsky K.V.
Parameters of the contractile reserve of the left and right ventricles during dobutamine stress echocardiography and three-year survival in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction

Энгиноев С.Т., Чернов И.И., Зеньков А.А., Рашидова Т.К.,
Умаханова А.М.-С., Алероев Д.Б., Колесников В.Н.
Сравнение операции Росса с механическим протезированием аортального клапана у пациентов в возрасте 50 лет и младше: ретроспективный анализ ближайших и отдаленных результатов.

103 Enginoev S.T., Chernov I.I., Ziankou A.A., Rashidova T.K.,
Umahanova A.M.-S., Aleroev D.B., Kolesnikov V.N.
Comparison of the Ross procedure with mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 years and younger: a retrospective analysis of short- and long-term outcomes

Базылев В.В., Воеводин А.Б., Потопальский И.Д.,
Карнахин В.А., Мартынов А.А., Зарипов Х.Г.
Сравнение непосредственных результатов неоксупидализации по методике Озаки и имплантации механического протеза у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и расширением восходящей аорты

114 Bazylev V.V., Voevodin A.B., Potopalskiy I.D.,
Karnakhin V.A., Martynov A.A., Zaripov H.G.
Comparison of immediate results of Ozaki neocuspidization and mechanical prosthesis implantation in patients with bicuspid aortic valve and ascending aorta dilatation

Волков Е.В., Чернышев Д.М., Григорян С.Л., Геллерштейн В.О., Хурпашаев Н.С., Пугиев Е.В., Архагов К.Н., Недашковский Н.В., Евченко Ю.А., Хубиева А.И., Цуруева Т.Ш., Эркенов М.Х., Шутов Ю.Е., Колосова Э.Ф., Чекунова С.А.

Амиодарон-индуцированная тиреопатия у госпитализированных пациентов: ретроспективное наблюдательное исследование

Коротких А.В., Бабунашвили А.М.

Профилактика окклюзии лучевой артерии Ривароксабаном после интервенционных коронарных вмешательств трансрадиальным доступом: результаты одноцентрового рандомизированного клинического исследования

Ahmed M.S., Alsarraf A.M.F., Shwani M.A., Hamad Sh.A., Hawezzy D., Ahmed O.S., Alraad A.S.

Salivary Uric Acid as a Non-Invasive Biomarker in Hypertensive Patients: A Comparative Cross-Sectional Study

Богданов Ю.И., Кручинкина Е.В., Кузалева Е.А., Баев А.Е., Пекарский С.Е., Гергерт Е.С., Суслов И.В., Мочула А.В., Рябов В.В., Завадовский К.В.

Потенциальные анатомические предикторы госпитальных осложнений после трансфеморального протезирования аортального клапана протезом МедИнж: пилотное исследование

Калугина Л.В., Тынтерова А.М., Литвинова Л.С., Хоймов М.С., Полякова А.П.

Биомаркеры неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у пациентов с метаболическими нарушениями

Акимов А.М., Гафаров В.В., Егоров А.Л.

Стресс в семье и поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин, работающих в режиме экспедиционной вахты

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Канонькина А.Ю., Кондратьев Е.А., Тюрина А.Е., Морозова А.Г., Изотова Е.С., Богданов Л.А., Шишкова Д.К., Кутихин А.Г.

Анализ гендерно-возрастных закономерностей развития атеросклероза аорты и липидно-кальциевого поражения створок аортального клапана сердца у гиперлипидемических мышей

Вихорь А.А., Поздняков Д.И.

Сравнительная нейропротекторная эффективность фармакологических агентов при ударно-контузионной травме головного мозга у крыс

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Зырянов С.В., Дьякова М.Л., Панфилов Д.С., Мирошниченко А.Г., Бойко А.М., Козлов Б.Н.

Ранняя профилактика острого респираторного дистресс-синдрома при реконструктивных операциях на грудной аорте: клинический случай

ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Нурбаев С.Д., Почешкова Э.А., Алексеенко Г.С., Мартыненко М.Н., Сапсай Е.В., Лашевич П.Д.

Применение байесовского множителя для количественного анализа тестов в медицинской практике: методологическое исследование с моделированием клинических ситуаций

Гаранин А.А., Конюхов В.Н., Колсанов А.В., Виктор Н.Н.

Возможности применения речевых биомаркеров для дистанционного скрининга бронхиальной астмы

Козачок Е.С., Карась С.И., Серегин С.С.

Пилотная проспективная оценка согласованности решений Melanoscope AI с экспертной дерматоскопической оценкой

122 Volkov E.V., Chernyshev D.M., Grigoryan S.L., Gellershteyn V.O., Khurpashaev N.S., Pugiev E.V., Arhagov K.N., Nedashkovskiy N.V., Evchenko Yu.A., Khubieva A.I., Tsurueva T.S., Erkenov M.K., Shutov Yu.E., Kolosova E.F., Chekunova S.A.

Amiodarone-induced thyroidopathy in hospitalized patients: a retrospective observational study

133 Korotkikh A.V., Babunashvili A.M.

Prevention of radial artery occlusion with Rivaroxaban after transradial coronary interventions: results of a single-center randomized clinical trial

141 Ахмед М.С., Альсарраф А.М.Ф., Швани М.А., Хамад Ш.А., Хавези Д., Ахмед О.Ш., Альраад А.Ш.

Мочевая кислота в слюне как неинвазивный биомаркер у пациентов с артериальной гипертензией: перекрестное сравнительное исследование

148 Bogdanov Yu.I., Kruchinkina E.V., Kuzheleva E.A., Baev A.E., Pekarskiy S.E., Gergert E.S., Mochula A.V., Ryabov V.V., Zavadovsky K.V.

Potential anatomical predictors of in-hospital complications following transfemoral aortic valve replacement with the MedInzh prosthesis: a pilot study

155 Kalugina L.V., Tynterova A.M., Litvinova L.S., Khoimov M.S., Polyakova A.P.

Biomarkers of adverse outcomes of acute coronary syndrome with ST segment elevation in patients with metabolic disorders

164 Akimov A.M., Gafarov V.V., Egorov A.L.

Family stress and behavioral risk factors for cardiovascular disease in men working on expeditionary duty

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

173 Kanonykina A.Yu., Kondratiev E.A., Tyurina A.E., Morozova A.G., Izotova E.S., Bogdanov L.A., Shishkova D.K., Kutikhin A.G.

Analysis of gender and age-related patterns of lipid and calcium deposition in aortas and aortic valve leaflets of hyperlipidemic mice

182 Vikhor A.A., Pozdnyakov D.I.

Comparative neuroprotective efficacy of pharmacological agents in contusion traumatic brain injury in rats

CLINICAL CASES

189 Zyryanov S.V., Diakova M.L., Panfilov D.S., Miroshnichenko A.G., Boyko A.M., Kozlov B.N.

Intraoperative early prevention of acute respiratory distress syndrome in thoracic aortic reconstruction: a case report

DIGITAL TECHNOLOGIES IN MEDICINE AND HEALTHCARE

197 Nurbaev S.D., Pocheshkhova E.V., Alekseenko G.S., Martynenko M.N., Sapsay E.V., Lashevich P.D.

Application of the Bayesian Multiplier to quantitative analysis of tests in medical practice: a methodological study with modeling of clinical situations

205 Garanin A.A., Konyukhov V.N., Kolsanov A.V., Viktor N.N.

Possibilities of using speech biomarkers for remote screening of bronchial asthma

214 Kozachok E.S., Karas S.I., Seregin S.S.

Pilot prospective assessment of the concordance of Melanoscope AI decisions with expert dermoscopic evaluation

Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины / Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

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.

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.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР / EDITOR-IN-CHIEF

Р. С. Карпов,

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

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

https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=56436

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

Rostislav S. Karpov,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА / DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

С. В. Попов,

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

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

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=149197

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

Sergey V. Popov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

И. А. Трубачева,

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

д-р мед. наук

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

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=454487

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

Irina A. Trubacheva, M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ / EXECUTIVE SECRETARY

С. И. Карась,

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

д-р мед. наук, доцент

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

https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=79963

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

Sergey I. Karas, M.D., Dr. Sci. (Med.), Ass. Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ / SCIENTIFIC EDITORS

С. Е. Пекарский,

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

д-р мед. наук

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

https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=405896

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

Stanislav E. Pekarsky, M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

А.Ю.Фальковская,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/404/falkovskaja-alla-jujevna>

д-р мед. наук

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

https://www.elibrary.ru/author_items.asp?authorid=568594&pubrole=100&show_refs=1&show_option=0

<http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>

Alla Yu. Falkovskaya, M. D., Dr. Sci. (Med.)

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

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ / EXECUTIVE EDITORS

Н. Д. Анфиногенова,

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

д-р мед. наук

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

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

С. А. Афанасьев,

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

д-р мед. наук, профессор

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

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

А. А. Бощенко,

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

д-р мед. наук

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

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

А. А. Гарганеева,

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

д-р мед. наук, профессор

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

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

Б. Н. Козлов,

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

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский

национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

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

А. Н. Репин,

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

д-р мед. наук, профессор

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, доцент

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

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

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Г. В. Артамонова,

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

д-р мед. наук, профессор

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., Ass. Professor, Cardiology Division, Department of Medicine, Cardiovascular Research Center, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, MA 02129, Boston, USA

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

В. В. Гафаров,

<http://iimed.ru/struktura-instituta/laboratorii/laboratoriya-psihologicheskikh-i-socialnih-problem.html>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального 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

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

<https://orcid.org/0000-0002-4621-1611>

А. П. Дергилев,

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

д-р мед. наук, профессор

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

<https://orcid.org/0000-0002-8637-408>

С. М. Комиссарова,

https://www.cesurg.ru/ru/authors/9786.html?SSr=410134b36618ffff27c_07e70a0e122918-1592

д-р мед. наук, доцент

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

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

О.В. Куделина,

<https://ssmu.ru/about/employee/kudelina.ov%27>

д-р мед. наук, доцент. Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

https://www.elibrary.ru/author_items.asp?authorid=636572&pubrole=100&show_refs=1&show_option=0

<https://orcid.org/0000-0003-2921-3272>

Н. П. Митьковская,

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

д-р мед. наук, профессор

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

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

Н.В. Нуднов,

<https://www.rncrr.ru/about/employees/6402/>

д-р мед. наук, профессор

Российский научный центр рентгенодиагностики Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=397981

<https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Nikolay V. Nudnov, M.D., Dr Sci (Med), Professor

Russian Scientific Center of X-ray Radiology, Moscow, Russia

И. В. Осипова,

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

д-р мед. наук, профессор

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

<http://orcid.org/0000-0002-6845-6173>

Ю. Г. Самойлова,

https://ssmu.ru/about/employee/samoilova.yg?sphrase_id=15668

д-р мед. наук, профессор

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

<https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Ottavio Alfieri,

<https://www.hsr.it/dottori/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor of Cardiac Surgery, Senior Consultant at San Raffaele Scientific Institute, University Hospital, Milan, Italy

<https://orcid.org/0000-0001-6335-164X>

Л. И. Афтанас,

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины,
Сибирское отделение Российской академии наук, 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
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сер-
дечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

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

А. В. Врублевский,

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

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский на-
циональный исследовательский медицинский центр Российской
академии наук, Томск, Россия

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

H. Danenberg,

<https://www.radcliffcardiology.com/authors/haim-danenberg>

M.D., Ph.D., Professor, Head of Interventional Cardiology Unit,
Dept. of Cardiology at Hebrew University of Jerusalem – Hadassah,
Jerusalem, Israel

James M. Downey,

<https://www.southalabama.edu/colleges/com/departments/phys-cellbio/faculty.html>

Professor Emeritus, Department of Physiology and Cell Biology,
College of Medicine, University of South Alabama, Texas, USA
<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

О. М. Драпкина,

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр терапии
и профилактической медицины Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

А. В. Евтушенко,

<https://old.kemcardio.ru/nauka/nauchnyie-podrazdeleniya-nii/otdel-xirurgii-serdcza-i-sosudov/>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сер-
дечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

В. В. Калюжин,

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

д-р мед. наук, профессор
Сибирский государственный медицинский университет Мини-
стерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Jaroslav D. Kasprzak,

<https://esc365.escardio.org/person/1809>

M.D., Ph.D., Professor, Department of Cardiology, Medical University
of Lodz, Lodz, Poland
<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

Julia Kzhyskowska,

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

д-р биол. наук, профессор
Гейдельбергский университет, Томский государственный универ-
ситет, Гейдельберг, Германия, Томск, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

О. С. Кобякова,

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

д-р мед. наук, профессор
Центральный Научно-исследовательский институт организации
и информатизации здравоохранения Министерства здравоохра-
нения Российской Федерации, Москва, Россия
<http://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

И. А. Ковалев,

<https://cardio-rus.ru/about/structure/kovalev-igor-aleksandrovich/>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии,
Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Frantisek Kolar,

<https://www.fgu.cas.cz/en/departments/vyvojova-kardiologie>

Ph.D., Professor, Department of Developmental Cardiology, Institute
of Physiology of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech
Republic
<http://www.researcherid.com/rid/A-7852-2012>

Navin C. Nanda,

<https://iscu.org/president-dr-navin-nanda>

M.D., Ph.D., Professor
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://esc365.escardio.org/person/294>

M.D., Ph.D., Professor (Em) of Medicine, Ben Gurion University,
Beer-Sheva, Israel

Natesa G. Pandian

M.D., Professor
Heart & Vascular Institute, Hoag Heart Valve Center, Tufts University
School of Medicine, Boston, USA
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto,

<https://www.medicina.ulisboa.pt/todos-os-contactos>

M.D., Ph.D., Professor
Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

В. П. Пузырев,

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт медицинской генетики,
Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук; Сибирский государственный меди-
цинский университет Министерства здравоохранения Россий-
ской Федерации, Томск, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

В.А.Степанов,

<https://www.tnmc.ru/kontakty/personalii/tnmc/stepanov-vadim-anatolevich/>

д-р биол. наук, профессор, академик РАН

Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

https://www.tnmc.ru/upload/personalii_files/stepanov.png

Vadim A. Stepanov,

Dr. Sci. (Biol.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

I. Feoktistov,

<https://wag.app.vanderbilt.edu/PublicPage/Faculty/Details/26923>

M.D., Ph.D., Professor Emeritus

Cardiovascular Division, School of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA

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

Leon J. Frazin,

<https://hospital.uillinois.edu/find-a-doctor/leon-j-frazin>

M.D., The Division of Cardiology, University of Illinois, Chicago, USA

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

Michal Chudzik,

<https://esc365.escardio.org/person/72672>

M.D., Ph.D., Professor, Medical University of Lodz, Poland

<https://orcid.org/0000-0003-2606-4005>

А. М. Чернявский,

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

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

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

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

Е. Л. Чойнзонов,

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

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. Шляхто,

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

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

Jan Janousek,

<https://esc365.escardio.org/person/6229>

M.D., Ph.D., Professor, Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

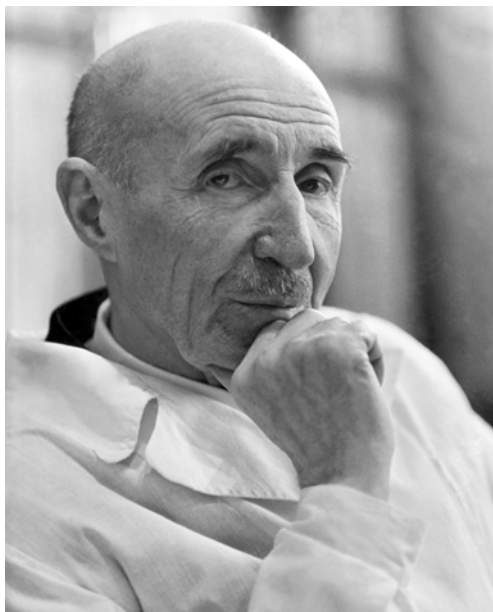
<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

С правилами оформления 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 г. 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.
History of publication of the journal	Regular publication of Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine has been restarted in 1996 after 65-year gap. 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.
Периодичность Frequency	Ежеквартально Quarterly
Префикс DOI DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Свидетельство о регистрации средства массовой информации Mass media registration certificate	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. The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. FS 77-78659, 30.07.2020.
Стоимость одного выпуска The cost of one issue	Свободная цена Free price
Условия распространения материалов Content distribution terms	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License (CC-BY-4.0) This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (CC-BY-4.0)
Учредитель Founder	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk NRMC)
Издатель Publisher	634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а
Редакция Editorial office	Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru 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
Редакторы Editors	О.М. Рудникович, Т.Н. Вазим, А.П. Игнашина O.M. Rudnikovich, T.N. Vazim, A.P. Ignashina
Переводчик Translator	А.П. Игнашина A.P. Ignashina
Менеджер Manager	Т.В. Тихонова T.V. Tikhonova
Оригинал-макет Original layout	И.Ю. Тимохина, А.А. Тимохин I.Yu. Timokhina, A.A. Timokhin
Тираж Circulation	500 экз. 500 copies
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательства Томского государственного университета 634041, Российская Федерация, Томск, ул. Карташова, 29
Printing house	Tomsk State University Publishing House 29, Kartashova str., Tomsk, 634041, Russian Federation
Выход в свет Date of issue	30.09.2026 September, 30, 2026

От главного редактора

Дорогие коллеги!



С особым волнением и гордостью представляю третий номер текущего года «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины». Он посвящается 130-летию со дня рождения академика АМН СССР, выдающегося клинициста, ученого, педагога, одного из основоположников сибирской терапевтической школы, Героя социалистического труда, Почетного гражданина города Томска, моего учителя Дмитрия Дмитриевича Яблокова.

Дмитрий Дмитриевич Яблоков – человек непростой судьбы. Блестяще окончив Уфимскую духовную семинарию в 1916 г., он был принят в студенты медицинского отделения физико-математического факультета Пермского отделения Петроградского университета, но в 1918 г. был мобилизован лекпомом в Западно-Сибирскую добровольческую армию. В 1919 г. перешел в Красную Армию, работал в так называемом коммунистическом госпитале

Новониколаевска, где больных сыпным тифом было больше, чем раненых, заболел сам. В 1920 г. постановлением Совета труда и обороны, подписанного В.И. Ульяновым, был откомандирован в Томский университет для продолжения образования.

Окончив в 1923 г. медицинский факультет Томского государственного университета, Д.Д. Яблоков прошел яркий профессиональный путь от лаборанта рентгеновского кабинета, сверхштатного ординатора клиники факультетской терапии до заведующего исторической кафедрой факультетской терапии, академика Академии медицинских наук СССР.

Несомненно, Дмитрий Дмитриевич был человеком экстраординарным – из плеяды классических российских интеллигентов, энциклопедически образованным, с репутацией честнейшего, совершенно бескорыстного человека, врача, отдающего все силы и знания на благо людей.

Являясь одним из самых одаренных учеников профессора Михаила Георгиевича Курлова, основателя знаменитой сибирской терапевтической школы, он удивительно гармонично сочетал в себе талант врача, педагога, ученого.

Дмитрий Дмитриевич был блестящим клиницистом, в совершенстве владея методами непосредственного исследования пациента, он свободно ориентировался и в современных лабораторных и инструментальных технологиях. Круг его научных интересов был достаточно широк, но наиболее весомый вклад Дмитрий Дмитриевич внес в пульмонологию, фтизиатрию, краевую патологию.

Фундаментальные монографии Д.Д. Яблокова «Клиника силикоза и силикотуберкулеза», «Бронхолегочные кровотечения и кровохарканья в клинике туберкулеза и внутренних болезней», «Туберкулез легких в сочетании с внутренними болезнями», «Описторхоз человека» не потеряли своего значения и в наше время.

В годы Великой Отечественной войны Дмитрий Дмитриевич был главным терапевтом эвакогоспиталей Томска. За цикл работ по созданию новых лекарств из сибирской флоры он в соавторстве с Н.В. Вершининым и В.В. Ревердатто был удостоен Государственной премии СССР (1946 г.).

Его клинические лекции и разборы больных привлекали не только широкую студенческую аудиторию, но и врачей и педагогов.

Высокие требования Дмитрий Дмитриевич предъявлял и к личности преподавателя клинических дисциплин. Он писал: «Студенты должны повседневно видеть на практике соблюдение медицинской деонтологии, этики в лечебном учреждении. Известно, что хорошее воспитание достигается не столько словом, сколько примером воспитателей».

Широко известна научно-клиническая школа Дмитрия Дмитриевича Яблокова, насчитывающая 50 докторов и кандидатов медицинских наук, а также огромное количество высококвалифицированных врачей, работавших во многих городах России.

Дмитрий Дмитриевич активно поддерживал профессиональные контакты с ведущими терапевтами страны (Е.М. Тареев, А.Л. Мясников, В.Х. Василенко, А.И. Нестеров, И.А. Кассирский). Особенно близок был ему Евгений Михайлович Тареев. Такие добрые, взаимно обогащающие контакты сохранились и между учениками этих двух выдающихся терапевтов. Традиционным стало проведение Тареевских чтений в Москве и Яблоковских – в Томске. Поэтому очень ценно и значимо среди статей выпуска видеть работы современных последователей знаменитой Тареевской школы разных поколений (Е.Л. Насонов, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев).

Дорогие читатели! Позвольте выразить надежду, что настоящий выпуск журнала вызовет не только профессиональный интерес, но и напомним об отдельных страницах истории замечательных российских научно-медицинских школ.

**Главный редактор СЖКЭМ
Р.С. Карпов, д-р мед. наук,
профессор, академик РАН**

Открытие памятника профессорам Михаилу Курлову и Дмитрию Яблокову

9 сентября 2026 г. в Томске состоялось историческое событие – торжественное открытие памятника основателям Сибирской школы терапевтов профессорам Михаилу Георгиевичу Курлову и Дмитрию Дмитриевичу Яблокову – Учителю и Ученику. Памятник установлен у входа в клиники СибГМУ, автором является томский скульптор Всеволод Майоров.

В торжественной церемонии приняли участие губернатор Томской области В.В. Мазур, председатель Законодательной Думы Томской области О.В. Козловская, директор Томского НИМЦ академик РАН В.А. Степанов, руководитель научного направления Томского НИМЦ академик РАН Р.С. Карпов, научный руководитель Томского НИМЦ академик РАН В.П. Пузырев, директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ академик РАН С.В. Попов, директор НИИ онкологии Томского НИМЦ академик РАН Е.Л. Чойнзонов, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ академик РАН Н.А. Бохан, директор НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга чл.-корр. РАН В.В. Жданов, ректор СибГМУ Е.С. Куликов, председатель Совета директоров организации-мецената ОАО «Томское пиво» И.Г. Кляйн, представители Правительства Томской области, научных и медицинских организаций региона.

Профессора М.Г. Курлов и Д.Д. Яблоков являются гордостью томской и отечественной медицины. Ими внесен значительный вклад в развитие пульмонологии, фтизиатрии, органометрии, гематологии, паразитологии, кардиологии, ревматологии, изучение лекарственных растений и других областей медицины. Их жизни были целиком посвящены служению людям, науке, обществу, воспитанию врачебных кадров.

Создание памятника – дань глубокой признательности и искренней благодарности этим людям, столь много сделавшим для Томска и томичей. Основная идея заключается в увековечении памяти двух выдающихся врачей и педагогов, символизирующих преемственность поколений, высокий профессионализм, гуманизм и верность медицинскому служению.

Открытие памятника приурочено к 130-летию со дня рождения Д.Д. Яблокова, академика, героя Социалистического труда СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР, почётного гражданина города Томска. Проект реализован по инициативе научно-медицинского сообщества, представителей общественности г. Томска и при поддержке организации-мецената. Во главе инициативной группы – академики РАН Ростислав Карпов и Сергей Попов. Меценатом выступило ОАО «Томское пиво».

**Заместитель главного редактора журнала,
д-р мед. наук И.А. Трубачева**



Роль воспаления в развитии кардиоваскулярной патологии: фокус на интерлейкин 6

Насонов Е.Л.^{1,2}, Фомичева О.А.³, Попкова Т.В.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой), 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)), 117513, Российская Федерация, Москва, Островитянова, 1, стр. 6

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова Минздрава России), 121552, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Чазова, 15а

Аннотация

По современным представлениям, хроническое субклиническое (low grade) воспаление, развитие которого связывают с неконтролируемой активацией врожденного и приобретенного иммунитета, играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса, связанного с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Значительный вклад воспаления в развитие атеросклеротического поражения сосудов привлек внимание исследователей к схожести механизмов иммунопатогенеза атеросклероза при ССЗ и ревматоидного артрита (РА), а в дальнейшем других системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). В спектре многочисленных медиаторов воспаления и «иммунных» клеток, участвующих в иммунопатогенезе атеросклероза как при ССЗ, так и ИВРЗ, центральное место занимают такие «провоспалительные» цитокины, как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ФНО α , а также ИЛ-17 и интерферон типа I, тесно взаимодействующие в рамках «цитокиновой сети». В качестве перспективной терапевтической мишени особое внимание привлекает ИЛ-6, занимающий лидирующую позицию в развитии многих ИВРЗ и ССЗ, связанных с атеросклеротическим поражением сосудов: ишемической болезни сердца (ИБС), острого коронарного синдрома (ОКС), болезни периферических артерий (БПА), ишемического инсульта (ИИ), сердечной недостаточности (СН) и других. Особое значение имеет тот факт, что гиперпродукция ИЛ-6 играет важную роль в развитии широкого спектра кардиометаболических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа, ожирение, хроническую болезнь почек (ХБП), метаболически ассоциированную жировую болезнь печени, сопровождающихся развитием атеросклеротического поражения сосудов. Получены данные, свидетельствующие о важном клиническом значении определения ИЛ-6 для прогнозирования риска преждевременной летальности и других сердечно-сосудистых осложнений как в общей популяции условно «здоровых» людей, так и у больных с различными проявлениями и формами ССЗ. В настоящее время разработано несколько генно-инженерных биологических препаратов, представляющих собой моноклональные антитела, специфичные в отношении как ИЛ-6Р, так и самого ИЛ-6. Недавно инициировано несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных изучению эффективности и безопасности новых моноклональных антител (мАТ) к ИЛ-6: зилтвекимаб (Ziltivekimab), клазакизумаб (Clazakizumab), Расибекитуг (TOUR006) у пациентов с ИБС, СН, а том числе страдающих ХБП. В статье будут рассмотрены новые данные, касающиеся патогенетического и клинического значения ИЛ-6, и перспективы ингибции ИЛ-6 в качестве компонента противовоспалительной терапии ССЗ.

Ключевые слова:	воспаления; заболевания сердечно-сосудистой системы; атеросклероз; интерлейкин 6; ингибиторы интерлейкин 6.
Финансирование:	исследование не имело спонсорской поддержки.
Для цитирования:	Насонов Е.Л., Фомичева О.А., Попкова Т.В. Роль интерлейкина 6 в развитии кардиоваскулярной патологии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):12–18. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-12-18

The role of interleukin 6 in the development of cardiovascular pathology

Nasonov E.L.^{1,2}, Fomicheva O.A.³, Popkova T.V.¹

¹ Research Institute of Rheumatology Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova (V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology), 34a, Karshirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov Medical University), 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

³ National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov (E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology), 15a, Akademika Chazova str., Moscow, 121552, Russian Federation

Abstract

According to the current concepts, chronic subclinical (low-grade) inflammation, the development of which is associated with uncontrolled activation of innate and adaptive immunity plays a fundamental role at all stages of atherosclerotic progression related to cardiovascular diseases (CVD). The significant contribution of inflammation to the development of atherosclerotic vascular lesions has drawn attention to the similarity between the immunopathogenesis mechanisms of atherosclerosis in CVD and rheumatoid arthritis, and subsequently other systemic immune-mediated rheumatic diseases (IMRDs). Among the numerous inflammatory mediators and "immune" cells involved in the immunopathogenesis of atherosclerosis in both CVD and IMIRDs, central roles are occupied by "pro-inflammatory" cytokines such as interleukin (IL)-1, IL-6, TNF α , as well as IL-17 and interferon type I, which closely interact within the "cytokine network". As a promising therapeutic target, particular attention is drawn to IL-6, which occupies a central place in the development of many IMIDs and CVDs associated with atherosclerotic vascular lesions: coronary heart disease, acute coronary syndrome, peripheral arterial disease, ischemic stroke, heart failure, and others. Of particular importance is the fact that IL-6 hyperproduction plays a significant role in the development of a wide range of cardiometabolic diseases, including type 2 diabetes mellitus, obesity, chronic kidney disease, and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, associated with the development of atherosclerotic vascular lesions. Data were obtained indicating the important clinical significance of IL-6 determination for predicting the risk of premature mortality and other cardiovascular complications both in the general population of conditionally "healthy" people and in patients with various manifestations and forms of CVD. Currently, several genetically engineered biological agents - monoclonal antibodies specific for both IL-6R and IL-6 itself - have been developed. Several RCTs have recently been initiated to study the efficacy and safety of new anti-IL-6 mAbs: ziltivekimab, clazakizumab, and Pacibekitug (TOUR006) in patients with coronary artery disease, heart failure, and CKD. The article will review new data regarding the pathogenetic and clinical significance of IL-6 and the prospects for IL-6 inhibition as a component of anti-inflammatory therapy for CVD.

Keywords:	inflammation; diseases of the cardiovascular system; atherosclerosis; interleukin 6; interleukin 6 inhibitors.
Funding:	the study had no sponsorship.
For citation:	Nasonov E.L., Fomicheva O.A., Popkova T.V. The role of interleukin 6 in the development of cardiovascular pathology. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):12–18. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-12-18

Хотя роль воспаления в развитии атеросклеротического поражения сосудов как ведущей формы органной патологии при заболеваниях сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) обсуждается уже более 150 лет [1], «воспалительная» теория атеросклероза стала рассматриваться как одно из важнейших направлений фундаментальных и клинических исследований в кардиологии и других разделах биологии и медицины только в течение последних 30 лет [2].

Крупный вклад в развитие учения об иммуновоспалительной природе атеросклероза внесли пионерские исследования, выполненные под руководством Р. Libby [2]. Установлено, что развитие атеросклероза ассоциируется с «провоспалительной» реакцией клеток сосудистой стенки, проявляющейся синтезом цитокинов, в первую

очередь интерлейкина (ИЛ) 1 (ИЛ-1) и ИЛ-6. Позднее была открыта фундаментальная роль цитозольного белка NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) инфламмосомы, активация которой кристаллами холестерина (ХС) индуцирует синтез ИЛ-1, регулирующего продукцию других «провоспалительных» и «проатерогенных» цитокинов ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО) α [3]. Трансляция фундаментальных исследований в клиническую практику позволила установить снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), на фоне нейтрализации ИЛ-1 β моноклональными антителами (мАТ) к этому цитокину (исследование CANTOS - Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) [4, 5] и приема препарата колхицин, механизм действия которого связан с ингибацией

активации NLRP3 инфламмасомы, регулирующей синтез ИЛ-1 [6, 7].

По современным представлениям, хроническое субклиническое (low grade) воспаление играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса, связанного с ССЗ [2]. О воспалительной природе атеросклероза свидетельствует множество фактов, к основным из которых относятся инфильтрация иммунными клетками атеросклеротической бляшки, системная и локальная гиперпродукция широкого спектра медиаторов, участвующих в развитии воспаления (цитокины, хемокины и многие другие), увеличение сывороточной концентрации «воспалительных» биомаркеров, в первую очередь «высокочувствительного» С-реактивного белка (вЧСРБ) и ИЛ-6, коррелирующее с прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов и развитием кардиоваскулярных осложнений независимо от концентрации липидов в сыворотке крови [8].

Значительный вклад воспаления в развитие атеросклеротического поражения сосудов привлек внимание исследователей к схожести механизмов иммунопатогенеза атеросклероза при ССЗ и ревматоидном артрите (РА), а в дальнейшем других системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) [9–11]. В спектре многочисленных медиаторов воспаления и «иммунных» клеток, участвующих в иммунопатогенезе атеросклероза как ССЗ, так и ИВРЗ, центральное место занимают такие «провоспалительные» цитокины, как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α , а также ИЛ-17 и интерферон типа I, тесно взаимодействующие в рамках «цитокиновой сети» [2, 12, 13].

В качестве перспективной терапевтической «мишени» особое внимание привлекает ИЛ-6, занимающий центральное место в развитии многих ИВРЗ [14, 15], с одной стороны, и ССЗ, связанных с атеросклеротическим поражением сосудов [16–18] (ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый коронарный синдром (ОКС), болезнь периферических артерий (БПА), ишемический инсульт (ИИ), сердечная недостаточность (СН), артериальная гипертензия (АГ) и легочная гипертензия (ЛГ), нарушения ритма сердца, а также аневризма и диссекции аорты, дилатационная кардиомиопатия, миокардит, кальцификации сосудов), с другой. Особо значимо, что гиперпродукция ИЛ-6 играет важную роль в развитии широкого спектра метаболических заболеваний, сахарного диабета 2-го типа (СД2), ожирения, метаболически ассоциированной жировой болезни печени, а также хронической болезни почек (ХБП), непосредственно патогенетически связанных с развитием ССЗ [19].

ИЛ-6 – белок (молекулярная масса 26 kDa), который состоит из 184 аминокислот с 2 N-гликозилированными участками и 4 цистеиновыми остатками [15, 20]. Биологические эффекты и молекулярные механизмы действия ИЛ-6, который функционирует как плейотропный аутокринный, паракринный и гормоноподобный регулятор разнообразных «нормальных» и патологических биологических процессов (развитие всех форм острого и хронического воспаления, координация врожденного и приобретенного иммунитета, метаболизм, нейродегенерация, онкогенез и др.), определяются его способностью активировать гены-мишени, регулирующие дифференцировку, выживаемость, апоптоз и пролиферацию различных «иммунных» и «не иммунных» клеток организма человека.

Физиологическая концентрация ИЛ-6 очень низкая

(1–5 пг/мл), но на фоне воспалительных заболеваний (РА и другие) или инфекции она быстро увеличивается до мкг/мл. Многообразные (в определенной степени уникальные) биологические эффекты ИЛ-6 определяются несколькими механизмами. Во-первых, для передачи внутриклеточного сигнала ИЛ-6 сперва должен связаться с α цепью гетеродимерного ИЛ-6 рецептора (Р) (CD126, молекулярная масса – 80 kDa), образуя комплекс, ассоциирующийся с сигнальным корецептором, представляющим собой трансмембранный белок gp130 (130 kDa glycoprotein; ИЛ-6Р β). Во-вторых, ИЛ-6Р α экспрессируется на мембранах ограниченного числа клеток (гепатоциты, нейтрофилы, моноциты, адипоциты, миоциты и некоторые популяции лимфоцитов), в то время как gp130 присутствует на мембранах подавляющего большинства клеток организма человека. ИЛ-6 обладает высокой афинностью к ИЛ-6Р α и связывается с gp130 только в составе комплекса ИЛ-6-ИЛ-6Р α .

Существование ИЛ-6Р как в трансмембранной (мИЛ-6Р), так и растворимой (р) формах (рИЛ-6Р) определяет 3 основные формы сигнализации ИЛ-6: классическая сигнализация (*classical signaling*), транс-сигнализация (*trans-signalling*) и транс-презентация (*trans-presentation*) или кластерная сигнализация. Классическая сигнализация опосредует связыванием ИЛ-6 с мИЛ-6Р, а транс-сигнализация – формированием комплекса ИЛ-6 с рИЛ-6Р, индуцирующего активацию клеток, экспрессирующих gp130 в отсутствие мИЛ-6Р. Суть транс-презентации заключается в том, что ИЛ-6 связывается ИЛ-6Р α на мембране специализированных дендритных клеток и «презентируется» гомодимеру gp130, экспрессирующемуся на поверхности близко расположенных Т-клеток. Полагают, что этот механизм определяет участие ИЛ-6 (наряду с ИЛ-23) в формировании «патогенной» субпопуляции Th17-клеток.

В настоящее время разработано несколько генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой МАТ, специфичные в отношении как ИЛ-6Р, так и самого ИЛ-6. Наиболее хорошо охарактеризованными из них являются тоцилизумаб (ТЦЗ) – гуманизированные МАТ к ИЛ-6Р, сарилумаб (САР) (Sarilumab, Kevzara), – человеческие МАТ к ИЛ-6Р, нетакимаб (БИОКАД, Россия). МАТ, блокирующие активность самого ИЛ-6, включают человеческие МАТ сирукумаб (sirukumab) и гуманизированные МАТ – клазакизумаб (clazakizumab). Особое внимание привлекают гуманизированные МАТ к ИЛ-6 – олокизумаб (ОКЗ), разработанные российской компанией «Р-ФАРМ» [21, 22]. Формально к ингибиторам ИЛ-6 относят класс химических синтезированных низкомолекулярных препаратов, блокирующих JAK (Janus kinase)-зависимую сигнализацию ИЛ-6 [23]. Основными показаниями для назначения МАТ к ИЛ-6Р (тоцилизумаб) являются болезнь Кастлемана, РА, гигантоклеточный артериит, ревматическая полимиалгия заболевания спектра оптикомиелита, системная склеродермия с интерстициальным заболеваниями легких, синдром высвобождения цитокинов. При широком круге ИВРЗ ингибиторы ИЛ-6 применяются по незарегистрированным показаниям (off-label) и проходят рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) [14]. В настоящее время инициировано несколько РКИ, посвященных изучению эффективности и безопасности МАТ к ИЛ-6: зилтивекимаб (Ziltivekimab) [24–26], клазакизумаб (Clazakizumab), Pacibekitug (TOUR006) у пациентов с ИБС, СН, а том числе страдающих ХБП.

Механизмы, определяющие патогенетическое значение ИЛ-6 в развитии кардиоваскулярной патологии, суммированы в серии обзоров [16–18, 27]. К ним относятся активация и дисфункция сосудистых эндотелиальных клеток (ЭК), проявляющаяся экспрессией клеточных молекул адгезии и синтезом VEGF (vascular endothelial growth factor); усиление поглощения окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) макрофагами (формирование пенистых клеток); пролиферация и миграция гладкомышечных клеток сосудов; секреция внеклеточных матриксных белков (образование атеросклеротических бляшек); дестабилизация бляшки, связанная в воспалением и нарушением синтеза коллагена; гиперактивация тромбоцитов (опосредуется JAK2-зависимой стимуляцией синтеза гликопротеина VI) и экспрессия тканевых факторов, участвующих в развитии тромбовоспаления; нарушение сократимости миокарда (модуляция Ca^{2+} АТФ-аза активности саркоплазматического ретикулаума кардиомиоцитов, усиление экспрессии индуцируемой формы оксида азота), отрицательный инотропный эффект, гипертрофия кардиомиоцитов, повреждение микрососудов и фиброз миокарда. Клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом (clonal hematopoiesis of indeterminate potential – CHIP) рассматривается как связанное с пожилым возрастом патологическое состояние, при котором стволовые клетки крови приобретают соматические мутации (часто в генах TET2, JAK-2 DNMT3A, ASXL1), ассоциированные с высоким риском развития гематологических новообразований (лейкозов) и ССЗ [28, 29]. Установлено, что мутация TET2 (ten-eleven translocation-2) ассоциируется с активацией NLRP3 инфламмасы, приводящей к увеличению синтеза ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8, а JAK-2, – с формированием прокоагулянтных NETs (Neutrophil extracellular traps) и активацией AIM2 (Absent in melanoma 2) инфламмасы. Полагают, что ИЛ-6 обеспечивает взаимосвязи между хроническим воспалением и CHIP, в первую очередь, связанную с мутациями гена TET2 и JAK-2 [30], а также эпигенетическим перепрограммированием миелоидных клеток, индуцированным метаболическими заболеваниями (ожирение, СД2). ИЛ-6 играет важную роль в метаболизме липидов [31]. Особое внимание привлекает участие ИЛ-6 в регуляции синтеза Лп(а), увеличение концентрации которого рассматривается как важный фактор риска атеросклеротического поражения сосудов [32]. Напомним, что уровень Лп(а) регулируется геном LPA, в промоторной области которого локализованы элементы ответа (response element) на ИЛ-6, участвующий в регуляции синтеза Лп(а). У пациентов с ССЗ отмечена корреляция между концентрацией ИЛ-6 и Лп(а) [33]. ИЛ-6 принимает участие в развитии атеротромбоза за счет различных механизмов, таких как индукция прокоагулянтной активности ЭК, усиление взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой, стимуляция тромбопоэза и синтеза широкого спектра молекул, обладающих прокоагулянтной активностью (фактор фон Виллебранда, тканевой фактор, фактора VIII, фибриноген, ингибитор активатора плазминогена 1, Лп(а)).

Данные, касающиеся связи между увеличением концентрации ИЛ-6 в сыворотке и риском развития связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых осложнений: MACE (Major cardiovascular events – основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события), инсульт, заболевание периферических артерий (ЗПА), формирование бляшек в сонных артериях, СН, кардиогенный шок), – сви-

детельствуют о важном клиническом значении определения этого сывороточного биомаркера для прогнозирования риска преждевременной летальности и широкого спектра сердечно-сосудистых осложнений как в общей популяции условно «здоровых» людей, так и у больных с различными проявлениями и формами ССЗ [16–18, 27]. Имеются данные о том, что уровень ИЛ-6 является предиктором развития связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых осложнений и СН. Материалы исследования MESA свидетельствуют о том, что у людей без ИБС увеличение концентрации ИЛ-6 оказалось более сильным «предиктором» летальности, риска сердечно-сосудистых осложнений и СН, чем вЧСРБ, и ассоциировалось с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и летальности независимо от концентрации вЧСРБ [34, 35].

Однако существует ряд аналитических и клинических проблем, затрудняющих широкое использование определения ИЛ-6 в клинической практике (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических результатов определения вЧСРБ и ИЛ-6 в кардиологии

Table 1. Comparative analysis of clinical outcomes for high-sensitivity CRP and IL-6 determination in cardiology

Характеристики	вЧСРБ	ИЛ-6
Клинические:		
Применение в клинической практике	Часто	Редко
Включения в международные рекомендации по обследованию пациентов	Да	Нет
Аналитические:		
Стандартизация методов определения	Высокая	Недостаточная
Валидированная верхняя граница норма	Да	Нет
Межлабораторная вариабильность	Низкая	Высокая
Продолжительность полужизни, стабильность при хранении	Высокая	Низкая
Влияние биологических факторов (возраст, питание, физическая активность, циркадные ритмы)	Низкое	Высокое
Стоимость исследования	Низкая	Высокая

Генетические исследования – GWAS (genome-wide association studies; полногеномный поиск ассоциаций) и менделевская рандомизация (метод эпидемиологических исследований, использующий анализ генетического полиморфизма для установления причинно-следственной связи между факторами риска и исходами болезни) играют фундаментальную роль в расшифровке патогенетических механизмов воспалительных заболеваний человека (в том числе ССЗ) и идентификации новых «мишеней» фармакотерапии [36, 37]. Данные, полученные в широкомасштабных генетических исследованиях, позволили идентифицировать сотни генетических локусов, ассоциирующихся с ССЗ [38]. Изучение генетического полиморфизма ИЛ-6Р и ИЛ-6 предоставляет важные доказательства целесообразности применения ингибиторов ИЛ-6 для снижения риска кардиоваскулярных осложнений [39, 40]. В серии исследований была продемонстрирована тесная связь между генетическими вариантами гена, кодирующего *IL6R*, а именно общим вариантом SNP (single nucleotide polymorphism) rs2228145 (Asp358Ala) с риском ИБС [40, 41] и венозных тромбозов [42]. По данным менделевской рандомизации, генетические варианты ИЛ-6Р и ИЛ-6 и блокада ИЛ-6Р ассоциируются со снижением риска ИБС и ИМ, но не связаны с развитием АГ, фибрилляции предсердий [43], ассоциируются со снижением концентрации вЧСРБ и более низким риском развития

кардиометаболических заболеваний (ИБС, ИИ, фибрилляция предсердий, СН, СД2) [44, 45]. Полагают также, что на фенотип воспалительных заболеваний, связанных с ИЛ-6, в том числе сердечно-сосудистых, может влиять эпигенетическая модификация генов ИЛ-6 и ИЛ-6Р, а именно метилирование ДНК (присоединении метильных групп к цитозину в последовательности ДНК), влияющей на синтез и клеточный ответ на ИЛ-6.

Таким образом, ИЛ-6 – плейотропный провоспалительный и иммунорегуляторный цитокин, играющий важную роль в иммунопатогенезе атеросклеротического поражения сосудов и других форм сердечно-сосудистой патологии. По предварительным оценкам, примерно у половины пациентов с ССЗ, связанными с атеросклеротическим поражением сосудов, выявляются лабораторные (увеличение концентрации вЧСРБ и ИЛ-6) признаки воспаления («остаточный воспалительный риск»), и они потенциально нуждаются в проведении противовоспалительной терапии, в том числе ингибиторами ИЛ-6. Это положение подтверждается материалами многочисленных фундаментальных и клинических исследований, основанных на геномных (GWAS, MT) и постгеномных (протеомика, метаболомика, транскриптомика) технологиях, широкомасштабных эпидемиологических и клинических изысканиях, выявивших ассоциацию между синтезом

ИЛ-6, риском развития ССЗ и летальностью. Следует принимать во внимание данные о том, что эффективность некоторых препаратов, репозиционированных для профилактики кардиоваскулярных осложнений (колхицин) [46] и лечения СН (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа) [47], а также программ лечебной физкультуры [48], ассоциируется со снижением концентрации ИЛ-6.

Все это вместе взятое служит основанием для разработки новых подходов к противовоспалительной фармакотерапии ССЗ [49], направленных на селективную ингибицию ИЛ-6 (табл. 2). Однако эффективность МАТ, блокирующих ИЛ-6 при ССЗ, пока не доказана в широкомасштабных клинических исследованиях и может обсуждаться только гипотетически.

Можно надеяться, что трансляция результатов фундаментальных исследований, касающихся иммунопатологии атеросклероза и СН в клиническую практику [50–52], создаст предпосылки для улучшения прогноза у пациентов с ССЗ, что имеет важнейшее медицинское и социальное значение.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Таблица 2. Характеристика рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности МАТ к ИЛ-6 (Ziltivekimab) при сердечно-сосудистых заболеваниях

Table 2. Characteristics of randomized controlled trials evaluating the efficacy and safety of anti-IL-6 monoclonal antibodies (Ziltivekimab) in cardiovascular diseases

РКИ	Характеристика исследования	Первичная конечная точки	Статус
Связанные с атеросклерозом сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ)			
ZEUS (A Research Study to Look at How Ziltivekimab Works Compared to Placebo in People with Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease and Inflammation) Фаза 3	РКИ фаза 3 Пациенты с АССЗ, вЧСРБ ≥ 2 мг/л и ХБП, $n = 6200$	3Р MACE	Продолжающееся
ARTEMIS A Research Study to Look at How Ziltivekimab Works Compared to Placebo in People with a Heart Attack	РКИ фаза 3 ИМ типа 1 (подтвержден ангиографически), STEMI или NSTEMI +s ≥ 1 ФР: предшествующий ИМ/реваскуляризация, диабет, ХБП, ИИ, атеросклероз сонных/периферических сосудов, мультисосудистая ИБС, $n = 10000$	3Р MACE	Набор
Сердечная недостаточность			
HERMES [49] Effects of Ziltivekimab Versus Placebo on Morbidity and Mortality in Patients with Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Systemic Inflammation	РКИ фаза 3 HFmrEF и HFpEF, вЧСРБ > 2 мг/л, $n = 5600$	СС-летальность, госпитализация по поводу СН	Текущее
ATHENA [49] A Research Study Looking at How Ziltivekimab Works Compared to Placebo in Participants with Heart Failure and Inflammation	РКИ фаза 3 LVEF $> 40\%$ в течении по крайней мере 12 мес, вЧСРБ ≥ 2 мг/л	Изменение KCCQ-CSS	Набор

Примечание: 3PMACE 3 – point major adverse cardiovascular events (non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, and cardiovascular death), ASCVD – atherosclerotic cardiovascular disease, CAD – coronary artery disease, CKD – Chronic kidney disease; CVD – Cerebrovascular disease, СН – сердечная недостаточность, HFmrEF – heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ – интерлейкин; KCCQ-CSS – Kansas City Cardiomyopathy, KCCQ-CSS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score, LVEF – left ventricular ejection fraction, ИМ – инфаркт миокарда, NSTEMI – Non-ST-elevation myocardial infarction, БПА – болезнь периферических артерий, STEMI – ST-elevation myocardial infarction.

Литература / References

- Mallat Z., Tedgui A. Century of Milestones and Breakthroughs Related to the Immune Mechanisms of Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2024;44(5):1002–1006. DOI: [10.1161/atvbaha.124.319397](https://doi.org/10.1161/atvbaha.124.319397)
- Libby P., Soehnlein O. Inflammation in atherosclerosis: Lessons and therapeutic implications. *Immunity.* 2025;58(10):2383–2401. DOI: [10.1016/j.immuni.2025.09.012](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.09.012)
- Duewell P., Kono H., Rayner K.J., et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010;464(7293):1357–1361. Erratum in: *Nature.* 2010;466(7306):652. DOI: [10.1038/nature08938](https://doi.org/10.1038/nature08938)
- Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(12):1119–1131. DOI: [10.1056/NEJMoa1707914](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914)
- Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(5):465–473. DOI: [10.14412/1995-4484-2017-465-473](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-465-473)
Nasonov E.L., Popkova T.V. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: contribution to and lessons of rheumatology. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):465–473. (In Russ.). DOI: [10.14412/1995-4484-2017-465-473](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-465-473)
- Buckley L.F., Libby P. Colchicine's Role in Cardiovascular Disease Management. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2024;44(5):1031–1041. Erratum in: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2024;44(7):e208. DOI: [10.1161/ATV.0000000000000172](https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000172). DOI: [10.1161/atvbaha.124.319851](https://doi.org/10.1161/atvbaha.124.319851)
- Насонов Е.Л., Драпкина О.М. Колхицин: репозиционирование «античного» лекарства в XXI веке. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(5):445–464. DOI: [10.47360/1995-4484-2024-445-464](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-445-464) EDN: [WGVYSO](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-445-464)
Nasonov E.L., Drapkina O.M. Colchicine: Repositioning an “ancient” medicine in the 21st century. *Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(5):445–464. (In Russ.). DOI: [10.47360/1995-4484-2024-445-464](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-445-464) EDN: [WGVYSO](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-445-464)
- Mensah G.A., Arnold N., Prabhu S.D., et al. Inflammation and Cardiovascular Disease: 2025 ACC Scientific Statement: A Report of the American College of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2025:S0735-1097(25)07555-2. Epub ahead of print. DOI: [10.1016/j.jacc.2025.08.047](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.047)
- Pasceri V., Yeh E.T. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999;100:2124–2126. DOI: [10.1161/01.CIR.100.21.2124](https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.21.2124)
- Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН.* 2003;(7):6–10. EDN: [OITTKT](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.047)
Nasonov E.L. The problem of atherothrombosis in rheumatology. *Vestnik RAMN.* 2003;(7):6–10 (In Russ.). EDN: [OITTKT](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.047)
- Porsch F., Binder C.J. Autoimmune diseases and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2024;21(11):780–807. DOI: [10.1038/s41569-024-01045-7](https://doi.org/10.1038/s41569-024-01045-7)
- Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):60–77. DOI: [10.14412/1995-4484-2016-60-77](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-60-77) EDN: [WYEHHP](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-60-77)
Nasonov E.L., Eliseev M.S. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):60–77. (In Russ.). DOI: [10.14412/1995-4484-2016-60-77](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-60-77) EDN: [WYEHHP](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-60-77)
- Zhang H., Dhalla N.S. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(2):1082. DOI: [10.3390/ijms25021082](https://doi.org/10.3390/ijms25021082)
- Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибирование интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590–599. DOI: [10.14412/1995-4484-2017-590-599](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599) EDN: [YPXRAO](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599)
Nasonov E.L., Lila A.M. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590–599. (In Russ.). DOI: [10.14412/1995-4484-2017-590-599](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599) EDN: [YPXRAO](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599)
- Kishimoto T., Kang S. IL-6 Revisited: From Rheumatoid Arthritis to CAR T Cell Therapy and COVID-19. *Annu. Rev. Immunol.* 2022;40:323–348. DOI: [10.1146/annurev-immunol-101220-023458](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101220-023458)
- Mehta N.N., deGoma E., Shapiro M.D. IL-6 and Cardiovascular Risk: A Narrative Review. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2024;27(1):12. DOI: [10.1007/s11883-024-01259-7](https://doi.org/10.1007/s11883-024-01259-7)
- Preda A., Tirandi A., Leo G., et al. IL-6 in the spotlight: From cardiovascular pathophysiology to therapy. *Eur. J. Clin. Invest.* 2026;56(1):e70161. DOI: [10.1111/eci.7016](https://doi.org/10.1111/eci.7016)
- Kurt B., Rex K., Reugels M., et al. Inflammatory Biomarkers in Heart Failure: Clinical Perspectives on hsCRP, IL-6 and Emerging Candidates. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2025;22(1):35. DOI: [10.1007/s11897-025-00710-3](https://doi.org/10.1007/s11897-025-00710-3)
- Kreiner F.F., Kraaijenhof J.M., von Herrath M., et al. Interleukin 6 in diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic perspectives. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2022;18(4):377–389. DOI: [10.1080/1744666X.2022.2045952](https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2045952)
- Rose-John S., Jenkins B.J., Garbers C., et al. Targeting IL-6 trans-signalling: past, present and future prospects. *Nat. Rev. Immunol.* 2023;23(10):666–681. DOI: [10.1038/s41577-023-00856-y](https://doi.org/10.1038/s41577-023-00856-y)
- Насонов Е.Л., Фейст Е. Перспективы ингибирования интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(5):505–518. DOI: [10.47360/1995-4484-2022-505-518](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-505-518)
Nasonov E.L., Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(5):505–518 (In Russ.). DOI: [10.47360/1995-4484-2022-505-518](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-505-518)
- Feist E., Nasonov E. Interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis: Highlight on olokizumab. *touchREVIEWS in RMD.* 2023;2(1):17–27. DOI: [10.17925/RMD.2023.2.1.17](https://doi.org/10.17925/RMD.2023.2.1.17)
- Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8–16. DOI: [10.14412/1995-4484-2019-8-16](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-8-16) EDN: [MMBSNH](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-8-16)
Nasonov E.L., Lila A.M. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8–16. (In Russ.). DOI: [10.14412/1995-4484-2019-8-16](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-8-16) EDN: [MMBSNH](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-8-16)
- Ridker P.M., Devalaraja M., Baeres F.M.M., et al.; RESCUE Investigators. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;397(10289):2060–2069. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00520-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00520-1)
- Ridker P.M., Baeres F.M.M., Hveplund A., et al. Rationale, Design, and Baseline Clinical Characteristics of the Ziltivekimab Cardiovascular Outcomes Trial: Interleukin-6 Inhibition and Atherosclerotic Event Rate Reduction. *JAMA Cardiol.* 2026;11(1):89–97. DOI: [10.1001/jamacardio.2025.4491](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2025.4491)
- Wada Y., Jensen C., Meyer A.S.P., et al. Efficacy and safety of interleukin-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high risk of atherosclerotic events in Japan (RESCUE-2): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *J. Cardiol.* 2023;82(4):279–285. DOI: [10.1016/j.jicc.2023.05.006](https://doi.org/10.1016/j.jicc.2023.05.006)
- Huse C., Gregersen I., Holme F.A., et al. Role of Interleukin-6 in Atherothrombosis and Myocardial Infarction. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2026;28(1):13. DOI: [10.1007/s11883-025-01387-8](https://doi.org/10.1007/s11883-025-01387-8)
- Oren O., Small A.M., Libby P. Clonal hematopoiesis and atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2024;134(19):e180066. DOI: [10.1172/JCI180066](https://doi.org/10.1172/JCI180066)
- Sikking M.A., Stroeks S.L.V.M., Waring O.J., et al. Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential From a Heart Failure Specialist's Point of View. *J. Am. Heart Assoc.* 2023;12(15):e030603. DOI: [10.1161/JAHA.123.030603](https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030603)
- Knopp T., Jung R., Wild J., et al. Myeloid cell-derived interleukin-6 induces vascular dysfunction and vascular and systemic inflammation. *Eur. Heart J. Open.* 2024;4(4):oeae046. DOI: [10.1093/ehjopen/oeae046](https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeae046)
- Lin W., Song H., Shen J., et al. Functional role of skeletal muscle-derived interleukin-6 and its effects on lipid metabolism. *Front. Physiol.* 2023;14:1110926. DOI: [10.3389/fphys.2023.1110926](https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1110926)
- Makris A., Barkas F., Sfikakis P.P., et al. Lipoprotein(a), Interleukin-6 inhibitors, and atherosclerotic cardiovascular disease: Is there an association? *Atheroscler. Plus.* 2023;54:1–6. DOI: [10.1016/j.athplu.2023.09.001](https://doi.org/10.1016/j.athplu.2023.09.001)
- Razavi A.C., Blaha M.J., Sperling L.S., Whelton S.P. Lp(a) and Inflammation in Cardiovascular Disease: On the Horizon for Risk Assessment and Future Therapies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2025;86(21):2014–2016. DOI: [10.1016/j.jacc.2025.10.013](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.10.013)
- Ferreira J.P., Vasques-Nóvoa F., Neves J.S., et al. Comparison of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein for cardiovascular risk assessment: Findings from the MESA study. *Atherosclerosis.* 2024;390:117461. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2024.117461](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.117461)
- Khan M.S., Talha K.M., Maqsood M.H., et al. Interleukin-6 and Cardiovascular Events in Healthy Adults: MESA. *JACC Adv.* 2024;3(8):101063. DOI: [10.1016/j.jaccadv.2024.101063](https://doi.org/10.1016/j.jaccadv.2024.101063)
- King E.A., Davis J.W., Degner J.F. Are drug targets with genetic support

- twice as likely to be approved? Revised estimates of the impact of genetic support for drug mechanisms on the probability of drug approval. *PLoS Genet.* 2019;15(12):e1008489. DOI: [10.1371/journal.pgen.1008489](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008489)
37. Minikel E.V., Painter J.L., Dong C.C., Nelson M.R. Refining the impact of genetic evidence on clinical success. *Nature.* 2024;629(8012):624–629. DOI: [10.1038/s41586-024-07316-0](https://doi.org/10.1038/s41586-024-07316-0)
38. Walsh R., Jurgens S.J., Erdmann J., Bezzina C.R. Genome-wide association studies of cardiovascular disease. *Physiol. Rev.* 2023;103(3):2039–2055. DOI: [10.1152/physrev.00024.2022](https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2022)
39. deGoma E., Walsh J., Georgakis M.K. Human Genetics Informing Drug Development in Cardiovascular Disease: Interleukin-6 Signaling as a Case Study. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2025;18(4):e005103. DOI: [10.1161/CIRCGEN.125.005103](https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.125.005103)
40. Zhang L., Omarov M., Xu L., et al. IL6 genetic perturbation mimicking IL-6 inhibition is associated with lower cardiometabolic risk. *Nat. Cardiovasc. Res.* 2025;4(9):1172–1186. DOI: [10.1038/s44161-025-00700-7](https://doi.org/10.1038/s44161-025-00700-7)
41. deGoma E., Walsh J., Georgakis M.K. Human Genetics Informing Drug Development in Cardiovascular Disease: Interleukin-6 Signaling as a Case Study. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2025;18(4):e005103. DOI: [10.1161/CIRCGEN.125.005103](https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.125.005103)
42. Zhang L., Omarov M., Xu L., et al. IL6 genetic perturbation mimicking IL-6 inhibition is associated with lower cardiometabolic risk. *Nat. Cardiovasc. Res.* 2025;4(9):1172–1186. DOI: [10.1038/s44161-025-00700-7](https://doi.org/10.1038/s44161-025-00700-7)
43. Ou G., Cai H., Yao K., et al. Exploring the therapeutic potential of interleukin-6 receptor blockade in cardiovascular disease treatment through Mendelian randomization. *Sci. Rep.* 2024;14(1):21452. DOI: [10.1038/s41598-024-72195-4](https://doi.org/10.1038/s41598-024-72195-4)
44. Cupido A.J., Asselbergs F.W., Natarajan P.; CHARGE Inflammation Working Group; Ridker P.M., Hovingh G.K., Schmidt A.F. Dissecting the IL-6 pathway in cardiometabolic disease: A Mendelian randomization study on both IL6 and IL6R. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2022;88(6):2875–2884. DOI: [10.1111/bcp.15191](https://doi.org/10.1111/bcp.15191)
45. Georgakis M.K., Malik R., Gill D., et al.; INVENT Consortium, CHARGE Inflammation Working Group. Interleukin-6 Signaling Effects on Ischemic Stroke and Other Cardiovascular Outcomes: A Mendelian Randomization Study. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2020;13(3):e002872. DOI: [10.1161/CIRCGEN.119.002872](https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002872)
46. Pan Z., Cheng J., Yang W., et al. Effect of colchicine on inflammatory markers in patients with coronary artery disease: A meta-analysis of clinical trials. *Eur. J. Pharmacol.* 2022;927:175068. DOI: [10.1016/j.ejphar.2022.175068](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175068)
47. Gotzmann M., Henk P., Stervbo U., et al. Empagliflozin Reduces Interleukin-6 Levels in Patients with Heart Failure. *J. Clin. Med.* 2023;12(13):4458. DOI: [10.3390/jcm12134458](https://doi.org/10.3390/jcm12134458)
48. Reis A.S.L.D.S., Furtado G.E., Menuchi M.R.T.P., Borges G.F. The Impact of Exercise on Interleukin-6 to Counteract Immunosenescence: Methodological Quality and Overview of Systematic Reviews. *Healthcare (Basel)*. 2024;12(10):954. DOI: [10.3390/healthcare12100954](https://doi.org/10.3390/healthcare12100954)
49. Mendieta G., Ridker P.M., Borlaug B.A., et al. Ziltivekimab in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the ATHENA and HERMES trials. *Eur. J. Heart Fail.* 2026:xuag153. DOI: [10.1093/ehf/xuag153](https://doi.org/10.1093/ehf/xuag153)
50. Choudhury R.P., Hargreaves R., Chai J., Fisher E.A. Inflammation reprogramming and immunomodulation: Next-generation treatments for atherosclerosis. *Cell. Rep. Med.* 2025;6(9):102288. DOI: [10.1016/j.xcrm.2025.102288](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102288)
51. Monaco C., McNamara C.A., Slütter B., et al. International Network of Excellence on Immune Checkpoints in Atherosclerosis: “CHECKPOINT ATHERO”. Immunotherapy for atherosclerosis. *Physiol. Rev.* 2025;105(4):2141–2230. DOI: [10.1152/physrev.00016.2024](https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2024)
52. Engelen S.E., Robinson A.J.B., Zurke Y.X., Monaco C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: how to proceed? *Nat. Rev. Cardiol.* 2022;19(8):522–542. DOI: [10.1038/s41569-021-00668-4](https://doi.org/10.1038/s41569-021-00668-4)

Информация о вкладе авторов

Насонов Е.Л. – разработка концепции и план исследования, обзор литературы и подготовка рукописи, общее руководство; Насонов Е.Л., Фомичева О.А., Попкова Т.В. – интерпретация результатов, критический обзор и редактирование. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторе

Насонов Евгений Львович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; советник ректора, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), e-mail: nasonov@irramn.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>.

Фомичева Ольга Аркадьевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел ангиологии, НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-0002-6152>.

Попкова Татьяна Валентиновна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией системной красной волчанки, врач-ревматолог, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-5793-4689>.

Поступила 15.06.2026;
рецензия получена 08.07.2026;
принята к публикации 16.07.2026.

Information on author contributions

Nasonov E.L. – study concept and design, literature review, manuscript draft, overall supervision; E.L. Nasonov, O.A. Fomicheva, and T.V. Popkova – results interpretation and critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors participated in developing the article concept and writing the manuscript. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Conflict of interest: the authors declares no conflict of interest.

Information about the author

Evgeny L. Nasonov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Scientific Director, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Advisor to the Rector, Pirogov Medical University, Moscow, Russia, e-mail: nasonov@irramn.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>.

Olga A. Fomicheva, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Angiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0002-6152>.

Tatiana V. Popkova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatologist, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-5793-4689>.

Received 15.06.2026;
review received 08.07.2026;
accepted for publication 16.07.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-19-26>
УДК 577.114.3:615.12:612.434.9

Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Интермедин

Мухомедзянов А.В., Попов С.В., Маслов Л.Н., Латонов В.Р., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ), проблема повышения эффективности лечения этого заболевания остается по-прежнему актуальной. По мере внедрения в клиническую практику чрескожного коронарного вмешательства на первый план выходят реперфузионные повреждения сердца, в отношении которых лекарственные препараты, применяемые для лечения ОИМ, малоэффективны. По нашему мнению, более действенными препаратами для предупреждения реперфузионного повреждения сердца могут оказаться полипептиды, в частности интермедин (адrenomедуллин-2). Анализ представленных в статье данных свидетельствует о том, что этот полипептид способен предупреждать реперфузионное повреждение сердца и усиливать толерантность изолированных кардиомиоцитов к гипоксии/реоксигенации. Показано, что кардиопротекторный и цитопротекторный эффект интермедин связан с активацией рецептора RAMP2 и стимуляцией ряда киназ. Кардиопротекторный эффект зависит от ингибирования апоптоза кардиомиоцитов и стимуляции аутофагии кардиомиоцитов. В статье продемонстрирована целесообразность проведения доклинических исследований инфаркт-лимитирующего эффекта энзимоустойчивых аналогов интермедин у животных с коронароокклюзией и реперфузией.

Цель обзора: анализ опубликованных данных о кардиопротекторном эффекте интермедин. Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed и eLibrary с использованием запросов «intermedin», «cardioprotective effect of intermedin», «adrenomedullin-2», «myocardial ischemia reperfusion», «cardiomyocytes hypoxia reoxygenation». Поиск проводился без строгих временных ограничений с акцентом на экспериментальные и обзорные работы, посвященные кардиопротекторным эффектам интермедин. В обзор включены наиболее релевантные исследования (48 источников).

Ключевые слова:	интермедин; сердце; ишемия; реперфузия; киназы; апоптоз; аутофагия.
Финансирование:	работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-65-10017. Раздел, посвященный нерешенным вопросам, подготовлен в рамках государственного задания № 122020300042-4 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.
Для цитирования:	Мухомедзянов А.В., Попов С.В., Маслов Л.Н., Латонов В.Р., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К. Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Интермедин. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):19–26. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-19-26

Peptides – cardioprotective drugs of the future. Intermedin

Mukhomedzyanov A.V., Popov S.V., Maslov L.N., Latonov V.R.,
Naryzhnaya N.V., Podoxenov Yu.K.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
(Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Despite the undoubted successes achieved in the treatment of acute myocardial infarction (AMI), the problem of increasing the effectiveness of treating this disease remains relevant. Despite the undoubted successes achieved in the treatment of AMI, the problem of increasing the effectiveness of treating this disease remains relevant. With the introduction of percutaneous coronary intervention into clinical practice, myocardial reperfusion injury comes to the fore, for which drugs used to treat AMI are of little effectiveness. In our opinion, polypeptides, particularly intermedin (adrenomedullin-2), may prove to be more effective drugs for preventing myocardial reperfusion injury. Analysis of the data presented in the article indicates that this polypeptide can prevent myocardial reperfusion injury and enhance the tolerance of isolated cardiomyocytes to hypoxia/reoxygenation. It has been shown that the cardioprotective and cytoprotective effect of intermedin is associated with the activation of the RAMP2 receptor and the stimulation of several kinases. The cardioprotective effect depends on the inhibition of cardiomyocyte apoptosis and the stimulation of cardiomyocyte autophagy. The article demonstrates the expediency of conducting preclinical studies of the infarct-limiting effect of enzyme-resistant analogs of intermedin in animals with coronary occlusion and reperfusion.

Aim: To assess published data on the cardioprotective effect of intermedin. Literature search was carried out in the PubMed and eLibrary databases using the queries "intermedin", "cardioprotective effect of intermedin", "adrenomedullin-2", "myocardial ischemia reperfusion", "cardiomyocytes hypoxia reoxygenation". The search was conducted without strict time limitations, with an emphasis on experimental and review works dedicated to the cardioprotective effects of intermedin. The review includes the most relevant studies (48 sources).

Keywords:	intermedin; heart; ischemia; reperfusion; kinases; apoptosis; autophagy.
Funding:	the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-65-10017. Section dedicated to unresolved issues was prepared in the framework of the state assignment 122020300042-4 of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.
For citation:	Mukhomedzyanov A.V., Popov S.V., Maslov L.N., Latonov V.R., Naryzhnaya N.V., Podoxenov Yu.K. Peptides are cardioprotective drugs of the future. Intermedin. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):19–26. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-19-26

Введение

Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) за последние 40 лет, внутригоспитальная смертность при этом заболевании остается высокой [1–5]. По некоторым оценкам, в России она может составлять 9% [6]. Особенно высока летальность у пациентов с кардиогенным шоком и микроциркуляторной обструкцией [7–9]. Возможность повлиять на ишемические повреждения сердца, возникающие на догоспитальном этапе, у кардиологов ограничена.

Широкое внедрение в клиническую практику чрескожного коронарного вмешательства позволяет восстановить кровоток в инфаркт-связанной коронарной артерии у 95% пациентов с ОИМ [10]. В этом случае на первый план выступают реперфузионные повреждения сердца, возникающие в стационаре. Следовательно, для терапии ОИМ нужны препараты, способные повлиять на реперфузионные повреждения сердца. К сожалению, препараты, применяемые в клинике, малоэффективны в отношении именно реперфузионных повреждений сердца [11]. Нужны принципиально новые препараты с механизмом

действия, отличным от тех, которые уже применяются при лечении ОИМ. Мы предполагаем, что такими препаратами могли бы стать энзимоустойчивые аналоги пептида интермедины.

Цель обзора: проанализировать публикации, посвященные кардиопротекторному эффекту интермедины в условиях ишемии/реперфузии сердца или в условиях гипоксии/реоксигенации изолированных кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток коронарных сосудов.

Был проведен анализ научных публикаций, индексированных в базах данных Pubmed и eLibrary. Поиск литературы осуществлялся по следующим ключевым словам и словосочетаниям: «intermedin», «adrenomedullin-2», «cardioprotective effect of intermedin», «myocardial ischemia reperfusion», «cardiomyocytes hypoxia reoxygenation». Поиск проводился без строгих временных ограничений с акцентом на экспериментальные и обзорные работы, посвященные кардиопротекторным эффектам интермедины. Всего было проанализировано порядка 80 публикаций, из которых в обзор включены наиболее релевантные исследования (48 источников).

История открытия интермедицина

Интермедин был открыт в 2004 г. группой американских ученых [12] и японских биохимиков [13]. Американские исследователи назвали полипептид интермедином, поскольку он был выделен из промежуточной доли гипофиза. Японская группа назвала пептид аденомедуллином-2, поскольку он был сходен по структуре с ранее открытым аденомедуллином. Интермедин-(1-47) содержал 47 аминокислотных остатков [12, 13]. Интермедин синтезировался в результате энзиматического гидролиза высокомолекулярного предшественника препроинтермедицина, состоящего из 148 аминокислотных остатков [14]. Позднее были идентифицированы еще два полипептида: интермедин-(1-40), который состоял из 40 аминокислотных остатков, и интермедин-(1-53), содержащий 53 аминокислотных остатка. Интермедин крысы состоит из 47 аминокислотных остатков [12, 13], интермедин человека – из 53 [15, 16].

Локализация интермедицина в клетках и тканях

Высокий уровень мРНК интермедицина был обнаружен в стенке пищевода и желудка, тощей, подвздошной, ободочной и прямой кишке [12]. Высокое содержание мРНК интермедицина, помимо указанных органов, было идентифицировано в почках, брыжейке, тимусе, слюнных железах, яичниках; менее выраженная экспрессия мРНК интермедицина была выявлена в легких и селезенке [13]. В отличие от аденомедуллина интермедин не был найден

в надпочечниках [13]. Первоначально мРНК интермедицина не была определена в сердце и мозге, а позднее полипептид интермедин-(1-47) был обнаружен в головном мозге и в миокарде, однако его содержание в мозге и миокарде было в 14 раз ниже, чем в ткани почек [17]. В плазме крови здоровых людей уровень интермедицина был в 10 раз ниже, чем в сердце [17]. Иммунореактивный интермедин был найден в ядрах гипоталамуса [18].

Видимо, в большинстве органов и тканей интермедин синтезируется *in situ*, а не доставляется с помощью кровотока, то есть интермедин участвует в паракринной регуляции, а не является гормоном.

Рецепторы интермедицина

Интермедин взаимодействует с тремя G-белок связанными рецепторами RAMP (receptor activity-modifying protein): RAMP1, RAMP2, RAMP3 [16, 19] (рис. 1).

Помимо интермедицина с RAMP1 взаимодействуют кальцитонин-ген-родственные пептиды (calcitonin gene-related peptides, CGRPs). RAMP2 и RAMP3 идентичны рецепторам аденомедуллина (AM₁ и AM₂) [19]. Согласно Zhang S.Y., et al. [16], RAMP1 сопряжен с G_s-белком и ферментами PKA, PI3K/Akt, p38, AMPK, eNOS, где PKA – протеинкиназа A, PI3K – phosphoinositide 3-kinase, Akt – Akt-киназа, p38 – p38-киназа, AMPK – AMP-activated protein kinase, eNOS – endothelial NO synthase. RAMP2 сопряжен с G_q-, G_i-, G_s-белками и следующими белками: PKA, Epac, PI3K/Akt, ERK1/2, eNOS, PKC, где

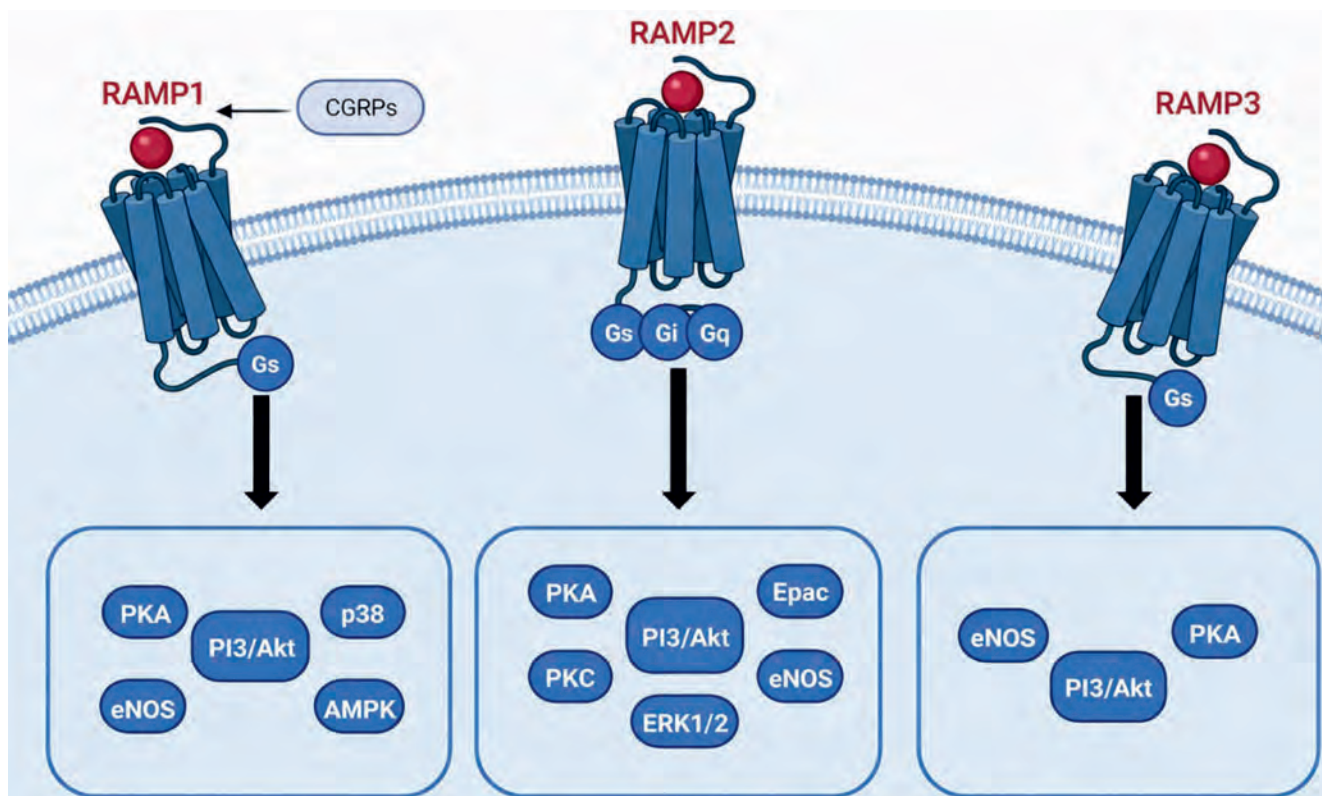


Рис. 1. Рецепторы интермедицина и связанные с ними внутриклеточные ферменты

Примечание: RAMP – receptor activity-modifying protein, CGRP – calcitonin gene-related peptides, PKA – протеинкиназа A, PI3K – phosphoinositide 3-kinase, Akt – Akt-киназа, p38 – p38-киназа, AMPK – AMP-activated protein kinase, eNOS – endothelial NO synthase, Epac – exchange factor directly activated by cAMP, ERK1/2 – extracellular signal-regulated kinases, PKC – протеинкиназа C.

Fig. 1. Intermedin receptors and associated intracellular enzymes

Note: RAMP – receptor activity-modifying protein, CGRP – calcitonin gene-related peptides, PKA – protein kinase A, PI3K – phosphoinositide 3-kinase, Akt – Akt-киназа, p38 – p38-киназа, AMPK – AMP-activated protein kinase, eNOS – endothelial NO synthase, Epac – exchange factor directly activated by cAMP, ERK1/2 – extracellular signal-regulated kinases, PKC – protein kinase C.

Ерас – exchange factor directly activated by cAMP, ERK1/2 – extracellular signal-regulated kinases, ПКС – протеинкиназа С [16]. RAMP3 сопряжен с G_s -белком и ферментами PKA, PI3K/Akt, eNOS [16] (см. рис. 1). Активация многих из названных ферментов (PI3K/Akt, AMPK, eNOS, ERK1/2, ПКС) обеспечивает повышение толерантности сердца к действию ишемии / реперфузии [20]. Показано, что все три рецептора (RAMP1, RAMP2, RAMP3) экспрессируются изолированными из кардиальных микрососудов эндотелиоцитами человека и кардиальными фибробластами человека [21]. Обнаружено, что аденомедуллин-2 (интермеди́н), аденомедуллин, мПНК RAMP1, мПНК RAMP2, мПНК RAMP3 экспрессируются изолированными кардиомиоцитами человека. Белки RAMP1, RAMP2, RAMP3 были идентифицированы в кардиомиоцитах, экспрессия RAMP2 превышала уровень RAMP1 и RAMP3 [22].

Влияние острого инфаркта миокарда на уровень интермеди́на в крови

В 2013 г. Qin Y.W., et al. продемонстрировали, что уровень интермеди́на в плазме крови пациентов с острым коронарным синдромом составляет 176 пг/мл, а у здоровых добровольцев – 76 пг/мл [23]. Сообщают, что уровень интермеди́на в плазме крови здоровых добровольцев составляет 126 пг/мл, в первые сутки после возникновения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) этот показатель равен 159 пг/мл [24].

В исследование, выполненное в 2014 г., были включены 128 здоровых добровольцев и 128 пациентов с ИМпST. Концентрация интермеди́на в плазме крови здоровых добровольцев составляла 116 пг/мл, а у больных с ИМпST – 186 пг/мл. Через 6 мес. оценивали частоту возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий, к которым отнесли сердечно-сосудистую смертность, повторный инфаркт, госпитализацию по поводу декомпенсированной сердечной недостаточности и жизнеугрожающие аритмии. Было установлено, что повышенный уровень интермеди́на является независимым предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных событий [25].

Сообщается, что концентрация интермеди́на в плазме крови здоровых людей составляет 5 пг/мл, а у больных сердечной недостаточностью – 8,4 пг/мл [26]. Уровень интермеди́на в плазме крови здоровых добровольцев равен 227 пг/мл, а у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST – 320 пг/мл. У пациентов с высоким риском неблагоприятных кардиоваскулярных событий концентрация интермеди́на составила 380 пг/мл [27]. Такой большой разброс показателей среди здоровых добровольцев, по-видимому, связан с различиями в методах экстракции аденомедуллина-2 и методах радиоиммунного анализа, которые были использованы в исследованиях.

Представленные данные убедительно демонстрируют, что острый коронарный синдром и ИМпST сопровождаются повышением уровня интермеди́на в плазме крови. Особенно заметно это повышение у пациентов с неблагоприятным прогнозом. Усугубляет ли это повышение течение ОИМ или, напротив, защищает миокард от ишемии / реперфузии? Для ответа на этот вопрос следует обратиться к экспериментальным данным.

Кардиопротекторный эффект интермеди́на

В исследовании Zhang H., et al. у мышей воспро-

изводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (48 ч) [28]. У ложнооперированных мышей уровень интермеди́на в плазме крови был равен 41 пмоль/л, а после коронароокклюзии и реперфузии он увеличивался до 69 пмоль/л. У ложнооперированных мышей содержание интермеди́на в ткани миокарда составляло 26 пмоль/г белка, а после коронароокклюзии и реперфузии – 100 пмоль/г белка. Таким образом, изменения концентрации интермеди́на в плазме крови были сходны с динамикой интермеди́на у пациентов с ОИМ. Коронароокклюзия и реперфузия не влияли на уровень мПНК RAMP1, но увеличивали уровень мПНК, кодирующей интермеди́н, RAMP2 и RAMP3 [28].

Крыс подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (2 ч) [29]. В исследование были включены крысы со стрептозотоцин-индуцированным диабетом и животные без нарушений метаболизма. Концентрация интермеди́на в плазме крови контрольных животных составляла 60 пмоль/л, у крыс с диабетом – 40 пмоль/л. У животных с диабетом уровень интермеди́на в миокарде был в 2 раза ниже, чем у контрольных особей. В ответ на коронароокклюзию и реперфузию происходило увеличение уровня интермеди́на в плазме крови в обеих группах животных [29]. Эти данные свидетельствуют о том, что стрептозотоцин-индуцированный диабет (диабет 1-го типа) приводит к снижению уровня интермеди́на в крови и миокарде крыс. У крыс, находившихся на высокожировой диете, которая приводила к гиперлипидемии, отмечается снижение уровня интермеди́на в плазме крови и ткани миокарда [30]. Коронароокклюзия и реперфузия вызывали увеличение уровня полипептида в плазме крови и ткани миокарда как у контрольных животных, так и у крыс с гиперлипидемией. Эти данные указывают на то, что не только сахарный диабет, но и гиперлипидемия способствует снижению уровня аденомедуллина-2 в крови и миокарде.

У крыс воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (3, 6, 12, 24 ч) [31]. Было установлено, что коронароокклюзия и реперфузия вызывают усиление экспрессии RAMP2 и RAMP3 в ишемизированном и неишемизированном миокарде во время реперфузии. Усиление экспрессии RAMP1 было менее выраженным. В ишемизированном миокарде через 3 ч реперфузии уровень интермеди́на снижался до 15 пмоль/г белка, а в контроле он составлял 40 пмоль/г белка. Через 24 ч реперфузии уровень интермеди́на в зоне риска возвращался к контрольным значениям. В неишемизированном миокарде существенных изменений содержания интермеди́на не происходило. Следует отметить, что ученые использовали малые группы животных ($n = 3$), поэтому достоверность полученных данных вызывает сомнение. Очевидно, по этой причине исследователям не удалось обнаружить повышение уровня интермеди́на в плазме крови крыс с коронароокклюзией и реперфузией [31].

Сердце крысы подвергали глобальной ишемии (45 мин) и реперфузии (20 мин). Сердца реперфузировали раствором Кребса – Хензелейта, содержащим интермеди́н-(1-53) (0,1 – 10 пмоль/л) [15]. Полипептид, начиная с концентрации 0,1 пмоль/л, улучшал сократимость сердца и снижал высвобождение маркера некроза лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в перфузионный раствор, оттекающий от сердца. Пептид повышал содержание цАМФ в сердце [15]. Представленные данные свидетельствуют о том, что интермеди́н предупреждает возникновение реперфу-

зионного повреждения сердца. Авторы исследования не использовали ингибиторы ПКА или ингибитор Ерас, которые участвуют в реализации внутриклеточных эффектов цАМФ, поэтому осталось неясным, влияет ли увеличение внутриклеточного содержания цАМФ на кардиопротекторный эффект интермедина. Кроме того, исследователи не изучали рецепторную природу кардиопротекторного эффекта аденомедуллина-2.

Изолированные неонатальные кардиомиоциты крысы подвергали воздействию аноксии (6 ч) и реоксигенации (4 ч) [32]. Интермедин-(1-53) вносили в среду инкубации во время реоксигенации в конечной концентрации 100 нмоль/л. У крыс воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин) [32]. Интермедин-(1-53) инфузирова­ли в течение 10 мин внутривенно в дозе 20 нмоль/кг через 20 мин после коронароокклюзии. Размер инфаркта оценивали как соотношение «зона инфаркта / область риска», где «область риска» – зона ишемии / реперфузии. Интермедин уменьшал соотношение «зона инфаркта / область риска» на 54% [32]. Кроме того, интермедин уменьшал количество апоптотических кардиомиоцитов в области риска, снижал экспрессию каспазы-3, усиливал экспрессию антиапоптотического белка Bcl2, уменьшал экспрессию проапоптотического белка Bax. Интермедин индуцировал фосфорилирование (активацию) Akt, которая усиливает толерантность сердца к ишемии / реперфузии [20]. Интермедин стимулировал фосфорилирование glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) [32]. В данном случае фосфорилирование приводило к инактивации киназы GSK-3 β , которая играет негативную роль в регуляции устойчивости сердца к действию ишемии / реперфузии [20], поэтому ее инактивация под действием интермедина усиливает толерантность сердца к ишемии / реперфузии. Аденомедуллин-2 ингибировал апоптоз кардиомиоцитов. Исследователи продемонстрировали, что в позитивных эффектах интермедина помимо Akt участвует PI3K [32]. Таким образом, интермедин предупреждает реперфузионное повреждение сердца *in vivo*, ингибирует апоптоз кардиомиоцитов. Эти эффекты реализуются за счет активации Akt и PI3K. Вместе с тем исследование представляется не вполне завершенным, поскольку авторы работы не оценивали эффект интермедина на выживаемость изолированных кардиомиоцитов в условиях реоксигенации, не изучали роль рецепторов интермедина в его инфаркт-лимитирующем эффекте. Позднее тот же коллектив исследователей продемонстрировал, что интермедин (20 нмоль/кг = 104 мкг/кг) усиливал антиоксидантную защиту сердца при коронароокклюзии и реперфузии [33]. Интермедин-(1-53) способствовал увеличению активности супероксиддисмутазы и каталазы в инфарцированном миокарде, снижал содержание в миокарде малонового диальдегида (МДА). Интермедин-(1-53) увеличивал устойчивость изолированных кардиомиоцитов к цитотоксическому действию H₂O₂ [33]. Показано, что интермедин-(1-47) повышает устойчивость изолированных из коронарных микрососудов эндотелиоцитов человека и коронарных фибробластов человека к цитотоксическому действию H₂O₂ [21]. Кроме того, этот полипептид (1 нмоль/л) увеличивал устойчивость названных клеток к действию аноксии и реоксигенации [21]. Блокада экспрессии RAMP2 (AM1) с помощью small interfering RNA (siRNA) полностью устраняла цитопротекторный эффект интермедина-(1-47) в условиях аноксии / реоксигенации [21].

Известно, что окислительный стресс принимает участие в реперфузионном повреждении сердца [11]. Возможно, что усиление антиоксидантной защиты сердца под действием интермедина способствует повышению его устойчивости к действию реперфузии. Цитопротекторный эффект интермедина в условиях аноксии / реоксигенации эндотелиоцитов связан с активацией RAMP2 (AM1).

У мышей моделировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (48 ч) [28]. Интермедин-(8-47) вводили внутривенно в дозе 200 нмоль/кг за 20 мин до коронароокклюзии и 4 раза во время реперфузии. Интермедин способствовал уменьшению соотношения «зона инфаркта / область риска» в 3 раза [28]. Аденомедуллин-2 уменьшал в зоне риска реперфузионную инвазию нейтрофилов, которые участвуют в реперфузионном повреждении сердца [11]. Следовательно, интермедин-(8-47) повышает толерантность сердца к действию ишемии / реперфузии, возможно, за счет ограничения реперфузионной инвазии нейтрофилов.

Крыс подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (2 ч) [29]. В исследование были включены крысы со стрептозотоцин-индуцированным диабетом и контрольные особи. Интермедин-(1-53) инфузирова­ли внутривенно в дозе 20 нмоль/кг (116 мкг/кг) за 10 мин до реперфузии в течение 10 мин. У крыс с диабетом соотношение «зона инфаркта / область риска» было выше, чем у контрольных животных. Интермедин уменьшал размер инфаркта у крыс ($n = 5$) с диабетом на 25% [29]. Кроме того, полипептид уменьшал количество апоптотических кардиомиоцитов в области риска на 40% у крыс с диабетом. Интермедин уменьшал в сыворотке крови и в ткани миокарда уровень провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1) [29]. К сожалению, исследователи не проводили сравнительный анализ инфаркт-лимитирующего эффекта полипептида у контрольных животных и у крыс сахарным диабетом. Кроме того, группы часто были небольшими – всего по 5 особей, поэтому достоверность инфаркт-лимитирующего эффекта полипептида вызывает сомнение. Более убедительными выглядят данные о противовоспалительном эффекте интермедина. Антиапоптотический и противовоспалительный эффект аденомедуллина-2 был продемонстрирован у крыс с коронароокклюзией, реперфузией, а также гиперлипидемией [30].

У крыс воспроизводили перманентную коронароокклюзию, длительность наблюдения составила 4 нед. [34]. Интермедин вводили в хвостовую вену в дозе 20 нмоль/кг ежедневно. Полипептид вызывал уменьшение в сыворотке крови крыс концентрацию маркеров некроза миокарда: креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) и сердечного тропонина Т (сTnT) [34]. Кроме того, интермедин снижал уровень ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови крыс. Полипептид увеличивал содержание в миокарде цАМФ и усиливал экспрессию ERK1/2 и маркера аутофагии белка LC3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3) [34]. Исследователи не указывали количество животных в группе. В качестве индикатора аутофагии использовали определение только белка LC3, хотя для оценки аутофагии принято определять уровень экспрессии нескольких белков [35]. Известно, что интермедин относительно устойчив к энзиматическому гидролизу, у крыс гипотензивный эффект интермедина-(1-47) после внутривенного введения

сохраняется в течение 40 мин [12]. По другим данным, гипотензивный эффект интермедины длится 80 мин после внутривенной инъекции [13]. Однако представляется сомнительным действие полипептида на миокард в течение 24 ч после однократной инъекции.

Изолированные кардиомиоциты человека и эндотелиальные клетки, изолированные из микрососудов сердца человека, подвергали воздействию гипоксии (3 ч) и реоксигенации (1 ч) [22]. Интермедин (1 нмоль/л) вносили в среду инкубации перед началом гипоксии или в момент начала реоксигенации кардиомиоцитов. В обоих случаях аденомедуллин-2 усиливал выживаемость кардиомиоцитов. Блокада экспрессии RAMP1 и RAMP2 с помощью siRNA устраняла цитопротекторный эффект интермедины. Блокада RAMP3 не влияла на цитопротекторный эффект интермедины [22]. Блокада синтеза интермедины с помощью siRNA приводила к снижению выживаемости кардиомиоцитов и эндотелиоцитов в условиях гипоксии / реоксигенации [22]. Представленные данные демонстрируют, что аденомедуллин-2 повышает устойчивость кардиомиоцитов к гипоксии / реоксигенации за счет активации RAMP1 и RAMP2. Эндогенный интермедин обеспечивает выживаемость кардиомиоцитов и эндотелиоцитов в условиях гипоксии / реоксигенации, но исследователи использовали только по 4 наблюдения в группе [22], что ставит под сомнение достоверность полученных данных.

Изолированные неонатальные кардиомиоциты крыс подвергали воздействию гипоксии (1% O₂, 24 ч) [36]. Интермедин-(1-53) увеличивал выживаемость кардиомиоцитов в условиях гипоксии, антагонист рецепторов интермедины интермедин-(17-47), напротив, снижал количество выживших клеток. Интермедин-(1-53) ингибировал апоптоз кардиомиоцитов, увеличивал экспрессию антиапоптотического белка Bcl2. Интермедин-(17-47) усиливал индуцированный гипоксией апоптоз кардиомиоцитов и снижал экспрессию антиапоптотического белка Bcl2 [36]. Эти данные подтверждают точку зрения, что эндогенный интермедин обеспечивает устойчивость кардиомиоцитов к действию гипоксии / реоксигенации [22]. Было установлено, что в условиях гипоксии интермедин стимулировал аутофагию кардиомиоцитов [36]. Ингибитор аутофагии 3-метиладенин устранял цитопротекторный и антиапоптотический эффект интермедины-(1-53) [36]. Представленные данные указывают на то, что аденомедуллин-2 усиливает выживаемость кардиомиоцитов в условиях гипоксии за счет активации аутофагии, что согласуется с мнением, что аутофагия во многих случаях обеспечивает выживаемость клеток в неблагоприятных условиях [35].

Нерешенные вопросы

Представленные данные демонстрируют целесообразность синтеза энзимостойчивых аналогов интермедины и их доклинической апробации на модели коронарной окклюзии и реперфузии. Выше мы представили данные о том, что в кардиопротекторном эффекте интермедины важную роль играет стимуляция Akt, PI3K, ERK1/2, а также ингибирование GSK-3 β . Показано, что аденомедуллин-2 увеличивает в миокарде уровень цАМФ. Однако остается неясным, имеет ли цАМФ отношение к кардиопротекторному эффекту интермедины. Роль аденомедуллина-2 в ишемическом пре- и посткондиционировании не изучена. Известно, что в кардиопротекторном эффекте ишемического пре- и посткондиционирования

участвуют NOS, heme oxygenase-1 (HO-1) и ряд киназ (PKC, Janus kinase-2, AMPK, протеинкиназа G) [20]. Однако роль этих энзимов в инфаркт-лимитирующем эффекте аденомедуллина-2 не изучена. Между тем есть сообщения, что некоторые эффекты интермедины, не имеющие прямого отношения к кардиопротекции, связаны с активацией HO-1 [37], стимуляцией NOS [38, 39]. Положительный инотропный эффект аденомедуллина-2 в исследовании, выполненном на изолированных кардиомиоцитах, был связан с активацией PKA и PKC [40]. Гипотетическими конечными эффекторами пре- и посткондиционирования являются АТФ-чувствительные K⁺-каналы (КАТФ-каналы), mitochondrial permeability transition pore (mPTP), big conductance Ca²⁺-activated K⁺ каналы (BKCa-каналы) [20]. Роль этих молекулярных структур в инфаркт-лимитирующем эффекте интермедины остается не известной. Сообщается, что интермедин-индуцированная вазодилатация не связана с активацией КАТФ-каналов [39]. Однако в кардиомиоцитах ситуация может быть совершенно иной. Показано, что интермедин-индуцированная вазодилатация зависит от активации BKCa-каналов [41]. Возможно, что аденомедуллин-2 активирует эти каналы и в кардиомиоцитах. Хроническая периодическая гипоксия (9 – 11% O₂ 8 ч в день, 6 дней в неделю) в течение 4 нед. приводит к увеличению концентрации интермедины и аденомедуллина в плазме крови, увеличению количества мРНК, кодирующей аденомедуллин, интермедин, RAMP1, RAMP2, RAMP3 в миокарде [42]. Адаптация к хронической гипоксии усиливает толерантности сердца к ишемии/реперфузии [43–45]. Однако роль интермедины в инфаркт-лимитирующем эффекте адаптации к гипоксии не изучена. Известно, что в реперфузионном повреждении сердца важную роль играют некроптоз, пироптоз и ферроптоз [46–48]. Вместе с тем не известно, может ли аденомедуллин-2 влиять на эти формы клеточной гибели в условиях ишемии/реперфузии сердца.

Заключение

Интермедин оказывает инфаркт-лимитирующий эффект, повышает толерантность сердца к действию реперфузии, усиливает выживаемость кардиомиоцитов и эндотелиоцитов в условиях гипоксии/реоксигенации, ингибирует апоптоз кардиомиоцитов. Цитопротекторный эффект интермедины связан с активацией RAMP2 (AM1), которые сопряжены с Gq- и Gi-белками, и в меньшей степени с RAMP1, которые сопряжены с Gs-белками. Блокада синтеза интермедины приводит к снижению выживаемости кардиомиоцитов и эндотелиоцитов в условиях гипоксии/реоксигенации. Этот факт указывает на то, что эндогенный аденомедуллин-2 обеспечивает выживаемость кардиомиоцитов и эндотелиоцитов в условиях дефицита кислорода и в условиях реоксигенации.

Цитопротекторный эффект интермедины в условиях гипоксии связан с активацией аутофагии. Важную роль в кардиопротекторном эффекте интермедины играет активация Akt, PI3K, ингибирование GSK-3 β . Интермедин снижает уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1) в сыворотке крови и в миокарде. Увеличение уровня интермедины в крови пациентов с острым коронарным синдромом, повышение содержания аденомедуллина-2 в миокарде и в крови животных с коронарной окклюзией и реперфузией, по всей видимости, являются адаптивной реакцией, которая направлена на усиление толерантности сердца к ишемии/реперфузии.

По мнению авторов, синтетические энзимоустойчивые аналоги интермедина могут найти применение в терапии ОИМ, поскольку интермедин способен повышать устойчивость сердца к действию реперфузии. Вместе с тем вопрос о возможности применения интермедина для терапии ОИМ требует тщательной проработки, поскольку интермедин обладает гипотензивным действием, что может стать серьезным препятствием для применения пептида у пациентов с кардиогенным шоком, у которых важно поддерживать нормальное артериальное давление.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

- Currey E.M., Falconer N., Isoardi K.Z., Barras M. Impact of pharmacists during in-hospital resuscitation or medical emergency response events: A systematic review. *Am. J. Emerg. Med.* 2024;75:98–110. DOI: [10.1016/j.ajem.2023.10.020](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.10.020) EDN: [NPMEYD](https://www.eidn.org/IDN/NPMEYD)
- Ashraf S., Farooq U., Shahbaz A., et al. Factors Responsible for Worse Outcomes in STEMI Patients with Early vs Delayed Treatment Presenting in a Tertiary Care Center in a Third World Country. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1):102049. DOI: [10.1016/j.cpcardiol.2023.102049](https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102049) EDN: [NOJLBM](https://www.eidn.org/IDN/NOJLBM)
- Nanavaty D., Sinha R., Kaul D., et al. Impact of COVID-19 on Acute Myocardial Infarction: A National Inpatient Sample Analysis. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1):102030. DOI: [10.1016/j.cpcardiol.2023.102030](https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102030) EDN: [TFNRTQ](https://www.eidn.org/IDN/TFNRTQ)
- Hti Lar Seng N.S., Zeratsion G., Pena Zapata O.Y., et al. Utility of Cardiac Troponins in Patients with Chronic Kidney Disease. *Cardiol. Rev.* 2024;32(1):62-70. DOI: [10.1097/CRD.0000000000000461](https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000461) EDN: [FCORCT](https://www.eidn.org/IDN/FCORCT)
- Luo Q., Sun W., Li Z., et al. Biomaterials-mediated targeted therapeutics of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomaterials.* 2023;303:122368. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2023.122368](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122368) EDN: [IDLSVE](https://www.eidn.org/IDN/IDLSVE)
- Мотова А.В., Каретникова В.Н., Осокина А.В. и др. Инфаркт миокарда 2-го типа: особенности диагностики в реальной клинической практике. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(3):75–82. DOI: [10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82) EDN: [LFHJYB](https://www.eidn.org/IDN/LFHJYB)
- Motova A.V., Karetnikova V.N., Osokina A.V., et al. Type 2 myocardial infarction: Diagnostic features in real clinical practice. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(3):75–82. (In Russ.). DOI: [10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82) EDN: [LFHJYB](https://www.eidn.org/IDN/LFHJYB)
- Вышлов Е.В., Алексеева Я.В., Усов В.Ю. и др. Синдром микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: распространенность и связь с клиническими характеристиками. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(1):36–46. DOI: [10.29001/2073-8552-2021-36-4-36-46](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-36-46) EDN: [LOLFFW](https://www.eidn.org/IDN/LOLFFW)
- Vyshlov E.V., Alexeeva Ya.A., Usov V.Yu., et al. Phenomena of microvascular myocardial injury in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction: Prevalence and association with clinical characteristics. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(1):36–46. DOI: [10.29001/2073-8552-2021-36-4-36-46](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-36-46) EDN: [LOLFFW](https://www.eidn.org/IDN/LOLFFW)
- Пантелеев О.О., Рябов В.В. Кардиогенный шок – что нового? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(4):45–51. DOI: [10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51) EDN: [TGEJXO](https://www.eidn.org/IDN/TGEJXO)
- Panteleev O.O., Ryabov V.V. Cardiogenic shock: What's new? *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(4):45–51. (In Russ.). DOI: [10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51) EDN: [TGEJXO](https://www.eidn.org/IDN/TGEJXO)
- Li M., Hu L., Li L. Research progress of intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of acute myocardial infarction with cardiogenic shock: A review. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(49):e36500. DOI: [10.1097/MD.00000000000036500](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036500) EDN: [TFIQTZ](https://www.eidn.org/IDN/TFIQTZ)
- McCartney P.J., Berry C. Redefining successful primary PCI. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;20(2):133–135. DOI: [10.1093/ehjci/jev159](https://doi.org/10.1093/ehjci/jev159) EDN: [WVYQDL](https://www.eidn.org/IDN/WVYQDL)
- Maslov L.N., Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., et al. Reperfusion Cardiac Injury: Receptors and the Signaling Mechanisms. *Curr. Cardiol. Rev.* 2022;18(5):63–79. DOI: [10.2174/1573403X18666220413121730](https://doi.org/10.2174/1573403X18666220413121730) EDN: [JMTGVG](https://www.eidn.org/IDN/JMTGVG)
- Roh J., Chang C.L., Bhalla A., et al. Intermedin Is a Calcitonin/Calcitonin Gene-related Peptide Family Peptide Acting through the Calcitonin Receptor-like Receptor/Receptor Activity-modifying Protein Receptor Complexes. *J. Biol. Chem.* 2004;279(8):7264–7274. DOI: [10.1074/jbc.M305332200](https://doi.org/10.1074/jbc.M305332200)
- Takei Y., Inoue K., Ogoshi M., et al. Identification of novel adrenomedullin in mammals: a potent cardiovascular and renal regulator. *FEBS Lett.* 2004;556(1-3):53–58. DOI: [10.1016/S0014-5793\(03\)01368-1](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(03)01368-1) EDN: [EU-RRGD](https://www.eidn.org/IDN/EU-RRGD)
- Chang C.L., Roh J., Hsu S.Y.T. Intermedin, a novel calcitonin family peptide that exists in teleosts as well as in mammals: A comparison with other calcitonin/intermedin family peptides in vertebrates. *Peptides (N.Y.).* 2004;25(10):1633–1642. DOI: [10.1016/j.peptides.2004.05.021](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.05.021)
- Yang J.H., Jia Y.X., Pan C.S., et al. Effects of intermedin-1-53 on cardiac function and ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;327(3):713–719. DOI: [10.1016/j.bbrc.2004.12.071](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.12.071)
- Zhang S., Xu M., Wang X. Adrenomedullin 2/intermedin: a putative drug candidate for treatment of cardiometabolic diseases. *Br. J. Pharmacol.* 2018;175(8):1230–1240. DOI: [10.1111/bph.13814](https://doi.org/10.1111/bph.13814) EDN: [YCYQAP](https://www.eidn.org/IDN/YCYQAP)
- Morimoto R., Satoh F., Murakami O., et al. Expression of adrenomedullin-2/intermedin in human brain, heart, and kidney. *Peptides (N.Y.).* 2007;28(5):1095–1103. DOI: [10.1016/j.peptides.2007.01.018](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.01.018)
- Takahashi K., Kikuchi K., Maruyama Y., et al. Immunocytochemical localization of adrenomedullin 2/intermedin-like immunoreactivity in human hypothalamus, heart and kidney. *Peptides (N.Y.).* 2006;27(6):1383–1389. DOI: [10.1016/j.peptides.2005.11.004](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.11.004)
- Naot D., Musson D.S., Cornish J. The Activity of Peptides of the Calcitonin Family in Bone. *Physiol. Rev.* 2019;99(1):781–805. DOI: [10.1152/physrev.00066.2017](https://doi.org/10.1152/physrev.00066.2017)
- de Miranda D.C., de Oliveira Faria G., Hermidorff M.M., et al. Pre- and Post-Conditioning of the Heart: An Overview of Cardioprotective Signaling Pathways. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2021;19(5):499–524. DOI: [10.2174/1570161119666201120160619](https://doi.org/10.2174/1570161119666201120160619) EDN: [WOOCBL](https://www.eidn.org/IDN/WOOCBL)
- Bell D., Campbell M., Ferguson M., et al. AM 1-receptor-dependent protection by intermedin of human vascular and cardiac non-vascular cells from ischaemia-reperfusion injury. *J. Physiol.* 2012;590(5):1181–1197. DOI: [10.1113/jphysiol.2011.221895](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.221895) EDN: [UALXTB](https://www.eidn.org/IDN/UALXTB)
- Bell D., Campbell M., McAleer S.F., et al. Endothelium-derived intermedin/adrenomedullin-2 protects human ventricular cardiomyocytes from ischaemia-reoxygenation injury predominantly via the AM 1 receptor. *Peptides (N.Y.).* 2016;76:1–13. DOI: [10.1016/j.peptides.2015.12.005](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.12.005)
- Qin Y.W., Teng X., He J.Q., et al. Increased plasma levels of intermedin and brain natriuretic peptide associated with severity of coronary stenosis in acute coronary syndrome. *Peptides (N.Y.).* 2013;42:84–88. DOI: [10.1016/j.peptides.2013.01.011](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.01.011)
- Lv Z., Wu K., Chen X., et al. Plasma intermedin levels in patients with acute myocardial infarction. *Peptides (N.Y.).* 2013;43:121–125. DOI: [10.1016/j.peptides.2013.03.007](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.03.007)
- Tang B., Zhong Z., Shen H.W., et al. Intermedin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Peptides (N.Y.).* 2014;58:98–102. DOI: [10.1016/j.peptides.2014.06.009](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.06.009)
- Bell D., Gordon B.J., Lavery A., et al. Plasma levels of intermedin (adrenomedullin-2) in healthy human volunteers and patients with heart failure. *Peptides (N.Y.).* 2016;76:19–29. DOI: [10.1016/j.peptides.2015.12.003](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.12.003)
- Li P., Shi L., Han Y., et al. Prognostic Value of Plasma Intermedin Level in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Medicine.* 2016;95(16):e3422. DOI: [10.1097/MD.00000000000003422](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003422)
- Zhang H., Jiang W., Liu J.Y., et al. Intermedin is upregulated and has protective roles in a mouse ischemia/reperfusion model. *Hyperten. Res.* 2009;32(10):861–868. DOI: [10.1038/hr.2009.120](https://doi.org/10.1038/hr.2009.120)
- Li H., Bian Y., Zhang N., et al. Intermedin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats. *Cardiovasc. Diabetol.* 2013;12(1):91. DOI: [10.1186/1475-2840-12-91](https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-91) EDN: [RIVCJH](https://www.eidn.org/IDN/RIVCJH)
- Yang S.M., Liu J., Li C.X. Intermedin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in hyperlipidemia rats. *Genet. Mol. Res.* 2014;13(4):8309–8319. DOI: [10.4238/2014.October.20.7](https://doi.org/10.4238/2014.October.20.7)
- Teng X., Bian Y., Cai Y., et al. Downregulation of Endogenous Intermedin Augmented Myocardial Injury in Rats with Ischemia/Reperfusion. *Hormone and Metabolic Research.* 2013;45(3):206–212. DOI: [10.1055/s-0032-1327572](https://doi.org/10.1055/s-0032-1327572)
- Song J.Q., Teng X., Cai Y., et al. Activation of Akt/GSK-3 β signaling pathway is involved in intermedin-1-53 protection against myocardial apoptosis induced by ischemia/reperfusion. *Apoptosis.* 2009;14(9):1061–1069. DOI: [10.1007/s10495-009-0382-2](https://doi.org/10.1007/s10495-009-0382-2) EDN: [AZFCNF](https://www.eidn.org/IDN/AZFCNF)

33. Zhao L., Peng D.Q., Zhang J., et al. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation is involved in intermedin-53 attenuating myocardial oxidative stress injury induced by ischemia/reperfusion. *Peptides* (N.Y.). 2012;33(2):329–335. DOI: [10.1016/j.peptides.2011.12.016](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.12.016) EDN: [XZHMVN](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.12.016)
34. Wei P., Yang X.J., Fu Q., et al. Intermedin attenuates myocardial infarction through activation of autophagy in a rat model of ischemic heart failure via both cAMP and MAPK/ERK1/2 pathways. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(9):9836–44. EDN: [YZZXMP](https://doi.org/10.1016/j.ijcep.2015.08.008)
35. Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Voronkov N.S., et al. Regulation of autophagy of the heart in ischemia and reperfusion. *Apoptosis*. 2023;28(1–2):55–80. DOI: [10.1007/s10495-022-01786-1](https://doi.org/10.1007/s10495-022-01786-1) EDN: [HCBZOI](https://doi.org/10.1007/s10495-022-01786-1)
36. Liao H., Wang Z., Zhang X., et al. Intermedin induces autophagy and attenuates hypoxia-induced injury in cardiomyocytes by regulation of MALAT1/ULK1. *Peptides* (N.Y.). 2023;160:170917. DOI: [10.1016/j.peptides.2022.170917](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2022.170917) EDN: [JUJBCI](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2022.170917)
37. Qiao X., Wang L., Wang Y., et al. Intermedin attenuates renal fibrosis by induction of heme oxygenase-1 in rats with unilateral ureteral obstruction. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):232. DOI: [10.1186/s12882-017-0659-6](https://doi.org/10.1186/s12882-017-0659-6) EDN: [ARCXBP](https://doi.org/10.1186/s12882-017-0659-6)
38. Smith R.S., Gao L., Bledsoe G., et al. Intermedin is a new angiogenic growth factor. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009;297(3):H1040–H1047. DOI: [10.1152/ajpheart.00404.2009](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00404.2009)
39. Jolly L., March J., Kemp P., et al. Mechanisms involved in the regional haemodynamic effects of intermedin (adrenomedullin 2) compared with adrenomedullin in conscious rats. *Br. J. Pharmacol.* 2009;157(8):1502–1513. DOI: [10.1111/j.1476-5381.2009.00306.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00306.x)
40. Dong F., Taylor M.M., Samson W.K., Ren J. Intermedin (adrenomedullin-2) enhances cardiac contractile function via a protein kinase C- and protein kinase A-dependent pathway in murine ventricular myocytes. *J. Appl. Physiol.* 2006;101(3):778–784. DOI: [10.1152/japplphysiol.01631.2005](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01631.2005)
41. Kandilci H.B., Gumusel B., Lippton H. Intermedin/adrenomedullin-2 (IMD/AM2) relaxes rat main pulmonary arterial rings via cGMP-dependent pathway: Role of nitric oxide and large conductance calcium-activated potassium channels (BKCa). *Peptides* (N.Y.). 2008;29(8):1321–1328. DOI: [10.1016/j.peptides.2008.04.008](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.04.008)
42. Gong Y.S., Fan X.F., Wu X.M., et al. Changes of intermedin/adrenomedullin 2 and its receptors in the right ventricle of rats with chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Sheng Li Xue Bao.* 2007;59(2):210–214. PMID: [17437045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437045/)
43. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N., Derkachev I.A., et al. The effect of an adaptation to hypoxia on cardiac tolerance to ischemia/reperfusion. *J. Biomed. Res.* 2022;37(4):230–254. DOI: [10.7555/JBR.36.20220125](https://doi.org/10.7555/JBR.36.20220125) EDN: [VNFGOD](https://doi.org/10.7555/JBR.36.20220125)
44. Bartscher J., Citherlet T., Camacho-Cardenosa A., et al. Mechanisms underlying the health benefits of intermittent hypoxia conditioning. *J. Physiol.* 2023. DOI: [10.1113/JP285230](https://doi.org/10.1113/JP285230) EDN: [JIOKRX](https://doi.org/10.1113/JP285230)
45. Rybnikova E., Lukyanova L. Molecular Mechanisms of Adaptation to Hypoxia. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(5):4563. DOI: [10.3390/ijms24054563](https://doi.org/10.3390/ijms24054563) EDN: [MMAECI](https://doi.org/10.3390/ijms24054563)
46. Maslov L.N., Popov S.V., Naryzhnaya N.V., et al. The regulation of necroptosis and perspectives for the development of new drugs preventing ischemic/reperfusion of cardiac injury. *Apoptosis*. 2022;27(9–10):697–719. DOI: [10.1007/s10495-022-01760-x](https://doi.org/10.1007/s10495-022-01760-x) EDN: [EGRPJZ](https://doi.org/10.1007/s10495-022-01760-x)
47. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N., Popov S.V., et al. Pyroptosis is a drug target for prevention of adverse cardiac remodeling: The crosstalk between pyroptosis, apoptosis, and autophagy. *J. Biomed. Res.* 2022;36(6):375–389. DOI: [10.7555/JBR.36.20220123](https://doi.org/10.7555/JBR.36.20220123) EDN: [RKIQLP](https://doi.org/10.7555/JBR.36.20220123)
48. Fang X., Ardehali H., Min J., Wang F. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023;20(1):7–23. DOI: [10.1038/s41569-022-00735-4](https://doi.org/10.1038/s41569-022-00735-4) EDN: [SYWGJH](https://doi.org/10.1038/s41569-022-00735-4)

Информация о вкладе авторов

Попов С.В., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обобщение рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Маслов Л.Н. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации; Мухомедзянов А.В., Латонов В.Р. – проверка критически важного интеллектуального содержания, оформление и отправка рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Мухомедзянов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатории экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: sasha_m91@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: press@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

Латонов Владислав Русланович, старший лаборант, лаборатории экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: latonovvr@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-5073-9543>.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатории экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: natalynar@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

Подоксенов Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: uk@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

Information on author contributions

Popov S.V., Naryzhnaya N.V., Podoksenov Yu.K. – study concept and design, data collection, analysis, systematization, substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content; Maslov L.N. – literature search, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript for publication; Mukhomedzyanov A.V., Latonov V.R. – review of critical intellectual content, drafting of the manuscript, preparation and submission of the manuscript.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Alexander V. Mukhomedzyanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: sasha_m91@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: press@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

Vladislav R. Latonov, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: latonovvr@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-5073-9543>.

Natalia V. Naryzhnaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: natalynar@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

Yuri K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: uk@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

Поступила 07.03.2026;
рецензия получена 14.03.2026;
принята к публикации 01.04.2026.

Received 07.03.2026;
review received 14.03.2026;
accepted for publication 01.04.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-27-36>
УДК 616.127-005.8-085(048.8)

Репаративные процессы при инфаркте миокарда: молекулярные механизмы и перспективы терапевтического воздействия (обзор литературы)

Чебуркин Ю.В.^{1,3}, Смирнов Е.А.^{1,4}, Мурашко Е.А.¹, Колобов А.А.²

Бондаренко А.Б.^{1,3}, Ситков Н.О.^{1,4}, Галагудза М.М.^{1,5}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России), 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека «Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации» (НИИ ГПЭЧ ФМБА России), 188663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский мкр-н, г. п. Кузьмолковский, ул. Заводская, 6/2, корп. 93

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СПбГПМУ Минздрава России), 194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

⁴ Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина) (СПбГЭТУ «ЛЭТИ»), 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 5, лит. Ф

⁵ Институт аналитического приборостроения Российской академии наук (ИАП РАН), 198095, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, 31-33, лит. А

Аннотация

Формирование постинфарктного рубца после инфаркта миокарда (ИМ) представляет собой сложный динамический процесс, включающий стадии воспаления, пролиферации и созревания рубца. Репаративные процессы при ИМ в основном протекают в стадии пролиферации, включая ангиогенез, фиброгенез и кардиомиогенез, характеризующийся недостаточной эффективностью для полноценного восстановления миокарда после необратимого повреждения. В обзоре рассмотрены современные данные о молекулярных механизмах репаративного ответа при ИМ, который реализуется с участием как резидентных клеток миокарда, так и рекрутированных из кровотока лейкоцитов, стволовых и прогениторных клеток. Факторы роста, цитокины и биологически активные вещества играют важнейшую роль в регуляции клеточных процессов, протекающих в стадии пролиферации после ИМ. Локальная концентрация факторов роста в поврежденном миокарде, а также динамика их образования определяют исходы ишемического повреждения миокарда, связанные с постинфарктным ремоделированием и вероятностью развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Это позволяет рассматривать факторы роста, их рецепторы и клеточные сигнальные пути в качестве перспективных терапевтических мишеней для предотвращения неблагоприятных исходов после перенесенного ИМ.

Ключевые слова:	инфаркт миокарда; ишемическое повреждение; факторы роста; сосудистый эндотелиальный фактор роста; постинфарктный рубец; ремоделирование миокарда.
Финансирование:	работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России «Разработка метода адресной доставки на основе наноконъюгатов кардио-таргетных пептидов» (рег. № 124021600063-1).
Для цитирования:	Чебуркин Ю.В., Смирнов Е.А., Мурашко Е.А., Колобов А.А., Бондаренко А.Б., Ситков Н.О., Галагудза М.М. Репаративные процессы при инфаркте миокарда: молекулярные механизмы и перспективы терапевтического воздействия (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):27–36. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-27-36

Reparative processes in myocardial infarction: molecular mechanisms and prospects for therapeutic intervention (literature review)

Cheburkin Yu.V.^{1,3}, Smirnov E.A.^{1,4}, Murashko E.A.¹, Kolobov A.A.²,
Bondarenko A.B.^{1,3}, Sitkov N.O.^{1,4}, Galagudza M.M.^{1,5}

¹ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Almazov National Medical Research Centre), 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

² Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, 6/2, Bldg 93, Zavodskaya str., g.p. Kuzmolovskii, Vsevolozhsky district, Leningrad Region, 188663, Russian Federation

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (St. Petersburg State Pediatric Medical University), 2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

⁴ Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", 5, lit. F, Professor Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

⁵ Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences (Institute for Analytical Instrumentation), 31-33, lit. A, Ivan Chernykh str., 198095, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Post-infarction scar formation after myocardial infarction (MI) is a complex dynamic process involving stages of inflammation, proliferation, and scar maturation. Reparative processes in MI mainly occur during the proliferation stage, including angiogenesis, fibrogenesis, and cardiomyogenesis, the latter characterized by insufficient effectiveness for complete myocardial recovery after irreversible damage. The review summarizes current data on the molecular mechanisms of the reparative response in MI, which involves both resident myocardial cells and leukocytes, stem and progenitor cells recruited from the bloodstream. Growth factors, cytokines, and biologically active substances play an important role in the regulation of cellular processes occurring at the proliferation stage after MI. The local concentration of growth factors in the damaged myocardium, as well as the dynamics of their formation, determine the outcomes of ischemic myocardial damage associated with postinfarct remodeling and the likelihood of developing chronic heart failure. This allows us to consider growth factors, their receptors, and cellular signaling pathways as promising therapeutic targets to prevent adverse outcomes after MI.

Keywords:	myocardial infarction; ischemic injury; growth factors; vascular endothelial growth factor; post-infarction scar; myocardial remodeling.
Funding:	the research was performed at the expense of the state assignment of Almazov National Medical Research Centre "Development of a method of targeted delivery based on nanoconjugates of cardio-targeting peptides" (reg. No. 124021600063-1).
For citation:	Cheburkin Yu.V., Smirnov E.A., Murashko E.A., Kolobov A.A., Bondarenko A.B., Sitkov N.O., Galagudza M.M. Reparative processes in myocardial infarction: molecular mechanisms and prospects for therapeutic intervention (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):27–36. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-27-36

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время лидируют среди причин смертности в мире. В 2020 г. они послужили причиной смерти около 19,0 млн человек, а к 2030 г. количество летальных исходов от них может достигнуть 22,2 млн [1, 2]. В свою очередь, среди разнообразных ССЗ наиболее часто встречается ишемическая болезнь сердца (ИБС). Традиционно наиболее опасным осложнением ИБС считается инфаркт миокарда (ИМ), возникающий вследствие атеротромбоза коронарных артерий. Широкое внедрение методов экстренной реваскуляризации миокарда, в первую очередь, стентирования инфаркт-зависимой артерии, привело к значи-

мому уменьшению летальности от ИМ в остром периоде. В то же время реваскуляризация не влияет на прогрессирование основного заболевания и поражение артерий других локализаций, что в совокупности с увеличением средней ожидаемой продолжительности жизни сопровождается нарастанием распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза [3], имеющей неблагоприятный прогноз [4].

На сегодняшний день единственным вмешательством, способным кардинально повлиять на исходы ХСН, является трансплантация донорского сердца [5]. Прочие подходы, такие как прямое кардиомиогенное репрограммирование фибробластов сердца, ксенотрансплантация

иммунологически гомологичного сердца и изготовление заселенной аутологичными клетками трехмерной модели сердца, находятся на сравнительно ранних этапах преклинической разработки [6].

В то же время хорошо известно, что формирование постинфарктного рубца после ИМ представляет собой сложный динамический процесс, включающий стадии воспаления, пролиферации (репарации) и созревания рубца [7, 8]. Управляемое воздействие на асептическое воспаление с предотвращением вторичного повреждения миокарда в сочетании с активизацией процессов ангиогенеза, кардиомиогенеза и стабилизационного фиброгенеза в стадии пролиферации представляют собой важную задачу.

Важнейшая роль в реализации стадии пролиферации принадлежит факторам роста, цитокинам и биологически активным веществам, которые образуются как резидентными клетками миокарда, сохранившими жизнеспособность, так и эмигрировавшими в миокард лейкоцитами, входящими в состав позднего инфильтрата. Следует отметить, что секреция факторов роста и цитокинов является ведущим механизмом реализации доказанных в экспериментальных исследованиях благоприятных эффектов трансплантации различных видов стволовых клеток в рамках клеточной терапии ИМ [9].

Большинство факторов роста оказывают при ИМ неоднозначные эффекты, которые могут существенно отличаться в зависимости от дозы препарата, срока его введения и индивидуальных характеристик пациента. По-видимому, в связи с этим большинство клинических исследований эффективности рекомбинантных факторов роста при ИБС закончилось с нейтральными результатами [10]. Использование рекомбинантных факторов роста при системном введении сопряжено с их быстрой деградацией и низкой концентрацией в целевом органе. При этом повышение дозировки факторов роста приводит к проявлению серьезных побочных эффектов – гемодинамических нарушений, связанных с NO-зависимой вазодилатацией, и увеличению риска сенсibilизации [11]. Вместе с тем стимуляция ангиогенеза под действием факторов роста, получившая название терапевтического ангиогенеза, остается актуальной, клинически востребованной задачей [12].

В представленном обзоре приводится анализ современных публикаций, посвященных молекулярным и клеточным механизмам развития стадии пролиферации при ИМ. Кроме того, рассматривается роль отдельных факторов роста в регуляции репаративных процессов после ИМ, приводятся результаты их применения в экспериментальных и клинических исследованиях.

Методология поиска

Обзор проведен в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) для обеспечения точности и прозрачности процесса отбора, оценки и синтеза данных. Настоящее исследование направлено на всесторонний анализ изысканий, связанных с изучением механизмов стадии пролиферации при ИМ.

Поиск литературы был проведен в следующих базах данных: PubMed, Scopus, Google Scholar и Web of Science. Стратегия поиска включала комбинации следующих ключевых слов: “growth factor”, “angiogenesis”, “myocardial repair”, “myocardial infarction”, “ischemia”. В анализ была

включена литература, опубликованная до июля 2025 г.

В целях повышения полноты поиска использовался метод перекрестного поиска по ссылкам (backward and forward citation tracking) для включения дополнительных исследований, представляющих значительный интерес.

Механизмы стадии пролиферации после инфаркта миокарда

Необратимое ишемическое-реперфузионное повреждение (ИРП) миокарда сопровождается формированием очага некроза, в результате чего возникает процесс асептического воспаления, направленного на удаление некротических масс. Запуск воспалительного ответа происходит с участием повреждение-ассоциированных молекулярных паттернов (аларминов), высвобождающихся из необратимо и обратимо поврежденных клеток миокарда [13], а также посредством сборки инфламмосомы [14], генерации активных форм кислорода (АФК) и активации системы комплемента [15]. Важнейшую роль в инициации воспаления играет активация ядерного транскрипционного фактора κB , контролирующего экспрессию ключевых генов, участвующих в воспалении – провоспалительных цитокинов, хемокинов, адгезионных молекул и др. [16]. В результате возникает следующий этап воспаления – инфильтрация поврежденного миокарда лейкоцитами, эмигрирующими из сосудистого русла в определенной последовательности. После завершения эффероцитоза, т. е. удаления фрагментов погибших клеток, которое наступает на 5–7-й день после ИМ, создаются условия для перехода воспалительной стадии в пролиферативную. На этом этапе существенно изменяется состав клеточного инфильтрата с преобладанием в нем противовоспалительных макрофагов M2, T-регуляторных клеток и дендритных клеток [17]. Указанные клетки, а также кардиомиоциты, эндотелиоциты и фибробласты продуцируют противовоспалительные цитокины и специализированные проразрешающие медиаторы [18]. Параллельно активируется продукция белковых факторов роста с целью стимуляции пролиферации и дифференцировки сохранивших способность к делению клеток миокарда в перинфарктной зоне. Развивается репаративный ответ, включающий недостаточно эффективный кардиомиогенез, а также ангиогенез и фиброгенез. Результатом является формирование постинфарктного рубца, размер, форма и клеточный состав которого во многом определяют дальнейший прогноз за счет механизмов ремоделирования миокарда [19].

Роль различных клеток в репаративном ответе после ИМ

Репаративный ответ при ИМ реализуется с участием как резидентных клеток миокарда, так и рекрутированных из кровотока лейкоцитов, стволовых и прогениторных клеток. Среди резидентных клеток необходимо выделить кардиомиоциты, эндотелиоциты и фибробласты, а среди дополнительно поступающих в поврежденный миокард клеток – моноциты/макрофаги и Т-клетки. В некоторых аспектах репарации принимают участие смешанные популяции клеток. Так, в формировании новых сосудов капиллярного типа задействованы как эндотелиоциты перинфарктной зоны, получающие ангиогенный сигнал, так и эндотелиальные прогениторные клетки, поступающие из кровотока.

Кардиомиоциты

Вопрос о наличии, степени выраженности и механизмах кардиомиогенеза в постинфарктном периоде остается одним из наиболее сложных в современной клеточной биологии. Неоспоримым фактом является недостаточность регенеративных возможностей, связанных с образованием кардиомиоцитов *de novo* после их массивной потери у взрослых млекопитающих. Всплеск интереса к резидентным стволовым клеткам сердца и их участию в репаративной регенерации миокарда после ИМ, отмечавшийся в начале 2000-х гг., не завершился формированием обобщающей концепции [20]. В настоящее время превалирует взгляд о том, что ограниченный кардиомиогенез после ИМ достигается за счет дедифференцировки зрелых кардиомиоцитов с возможностью их повторного вступления в клеточный цикл [21]. Такой путь репаративной регенерации получил название палигеноза и активно изучается в условиях острого и хронического повреждения в разных тканях [22].

Макрофаги

Интенсивность эмиграции моноцитов в очаг ИРП миокарда снижается к 4-5-м сут после ИМ, в результате чего популяция макрофагов в сердце начинает стабилизироваться, а большинство из них приобретают репаративный фенотип M2. Такие макрофаги секретируют факторы роста и матрицеллюлярные белки, активирующие фибробласты и эндотелиоциты, запуская, соответственно, процессы фибро- и ангиогенеза. Тем не менее, большинство макрофагов в зоне инфаркта в стадии пролиферации происходят из моноцитов, формируя несколько субпопуляций. Приблизительно треть макрофагов по своим характеристикам соответствуют резидентной «покоящейся» популяции. Остальные демонстрируют разную степень активности, причем большинство из них характеризуются экспрессионным профилем липид-ассоциированных макрофагов, присутствующих в атеросклеротической бляшке и вырабатывающих триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2) [23]. TREM2 оказывает противовоспалительное аутокринное и паракринное действие [24]. Среди факторов роста, вырабатываемых макрофагами в пролиферативной фазе, ведущая роль принадлежит трансформирующему фактору роста β (TGF- β). Аутокринный эффект TGF- β на макрофаги проявляется усилением их фагоцитарной активности через сигнальный путь Smad3, а также увеличением экспрессии в них противовоспалительных медиаторов [25]. Будучи важнейшим фиброгенным цитокином, TGF- β активирует фибробласты, стимулируя их миграцию и пролиферацию, а также дифференцировку в миофибробласты [26].

Примером матрицеллюлярного белка, продуцируемого макрофагами и играющего важную роль в стадии пролиферации, является остеопонтин. Индукция синтеза остеопонтина происходит под действием противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10 (ИЛ-10) и хемокинов (CXCL4)), а его эффекты включают возврат кардиомиоцитов периинфарктной зоны в клеточный цикл [27]. Репаративные макрофаги также активно секретируют сосудистый эндотелиальный фактор роста A (VEGF-A), что способствует ангиогенезу после ИМ [28]. Продукция VEGF-A макрофагами усиливается в результате эффероцитоза, стимуляции интегриновых рецепторов $\alpha 5$ на поверхности макрофагов, а также воздействия аннексина A1, секретируемого нейтрофилами [29].

T-клетки

В пролиферативной стадии ИМ отмечается накопление CD4⁺ T-клеток в зоне ИРП. Т-хелперы осуществляют распознавание антигенов, высвобождающихся в ходе ИРП, и участвуют в процессе репарации. Показано, что наиболее важным антигеном, активирующим T-клетки при ИРП, является тяжелая цепь миозина (ТЦМ) [30]. Дифференцировка CD4⁺ T-клеток, специфичных в отношении ТЦМ, в регуляторные T-клетки вызывает подавление воспаления, ускорение репарации и стимуляцию стромальных клеток миокарда. Регуляторные T-клетки обладают противовоспалительным действием и ускоряют процесс репарации. Вырабатываемые ими цитокины способствуют формированию репаративного фенотипа макрофагов, а также ингибируют избыточную экспрессию протеолитических ферментов фибробластами. Т. Nomma, et al. (2013) показали, что репаративными свойствами при ИМ обладают натуральные киллеры, продуцирующие такие противовоспалительные цитокины, как ИЛ-10 [31].

Фибробласты

В пролиферативной стадии формирования постинфарктного рубца отмечается значительное увеличение количества фибробластов в зоне повреждения и вокруг нее. Активированные фибробласты служат основным источником коллагена I и III типов, представляющего структурную основу рубцовой ткани и предотвращающего разрыв миокарда. Ранее предполагалось, что дополнительное количество фибробластов при ИМ образуется из эндотелиоцитов в процессе эндотелиально-мезенхимального перехода [32], а также в результате дифференцировки прогениторных клеток миелоидного ряда [33].

Современные методы отслеживания развития клеток показали, что доминирующим источником фибробластов и миофибробластов при ИМ являются резидентные фибробласты сердца, которые активно пролиферируют под действием факторов роста и цитокинов [34]. Около 5% новых фибробластов образуются путем трансдифференцировки перicyтов [35]. Резидентные и вновь образованные фибробласты в пролиферативной стадии подвергаются рецептор-опосредованной активации (рис. 1).

Выделяют следующие основные группы лигандов, секретируемых клетками позднего воспалительного инфильтрата, а также резидентными клетками миокарда, и способных активировать фибробласты при ИМ: 1) факторы роста (VEGF, фактор роста фибробластов-1 и -2 (FGF-1, -2), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и др.); 2) провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , -6, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) и др.); 3) фиброгенные цитокины, ведущим представителем которых является TGF- β ; 4) матрицеллюлярные белки, секретируемые некоторыми клетками или образующиеся при повреждении внеклеточного матрикса (тенасцин C, тромбоспондин, остеопонтин, периостин и др.); 5) биологически активные вещества, образующиеся в результате нейрогуморальной активации при ИМ (ангиотензин II, катехоламины, альдостерон, эндотелин-1). Многие перечисленные факторы роста и цитокины образуются и в самих фибробластах, причем их синтез активируется после стимуляции фибробластов, что лежит в основе своеобразной петли положительной обратной связи.

Наряду с активаторами фибробластов существуют эндогенные соединения, подавляющие их функцию. К ним относятся натрийуретические пептиды и аденозин

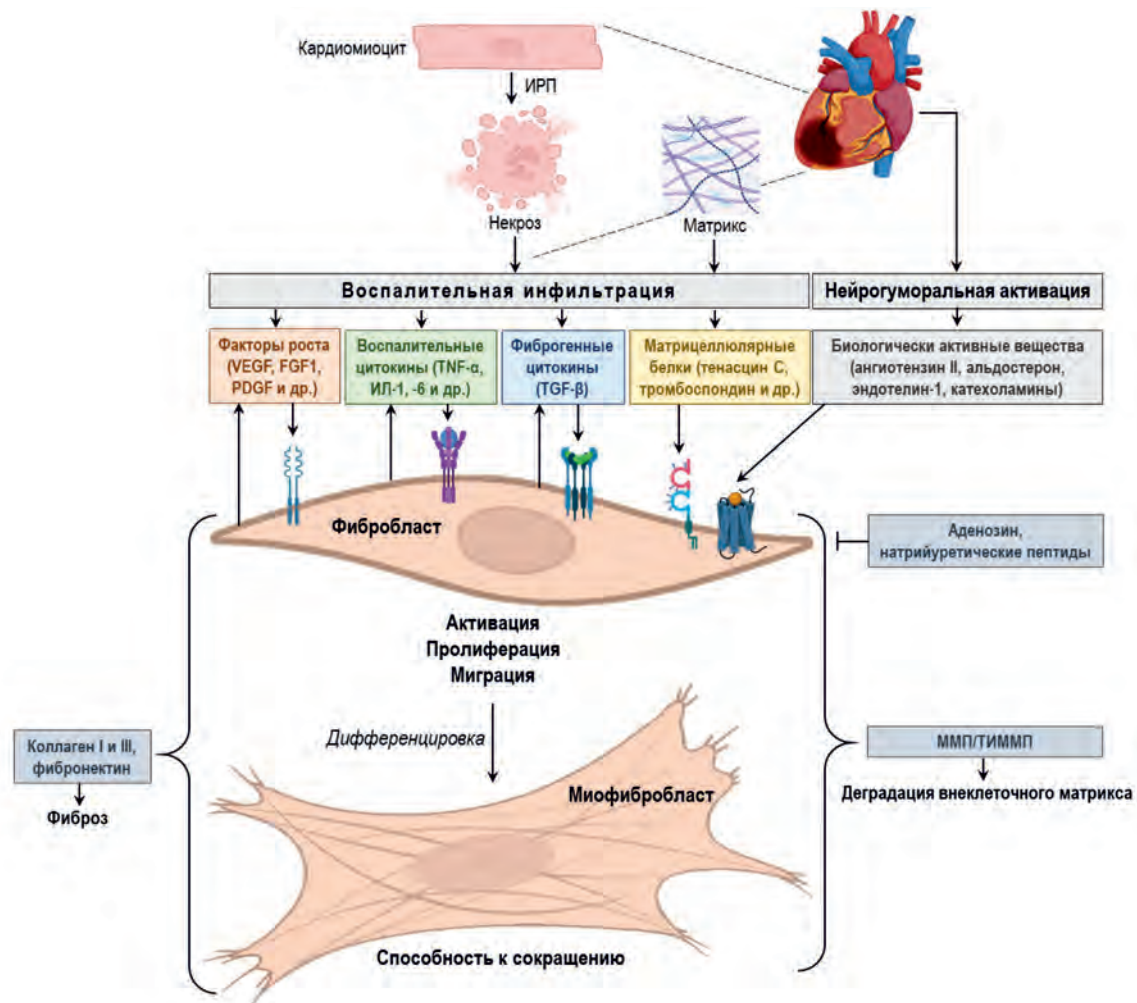


Рис. 1. Роль факторов роста и других сигнальных молекул в развитии диффузного фиброза миокарда и постинфарктного рубца после ишемического или ишемического-реперфузионного повреждения миокарда. Пояснения в тексте

Примечание: ИРП – ишемическое-реперфузионное повреждение, VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста, FGF1 – фактор роста фибробластов 1, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, TNF-α – фактор некроза опухолей-α, ИЛ – интерлейкин, TGF-β – трансформирующий фактор роста β, ММП – матриксные металлопротеиназы, ТИММП – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ.

Fig. 1. The role of growth factors and other signaling molecules in the development of diffuse myocardial fibrosis and post-infarction scar after ischemic or ischemic-reperfusion myocardial injury. Explanations in the text

Note: ИРП – ischemic-reperfusion injury, VEGF – vascular endothelial growth factor, FGF1 – fibroblast growth factor 1, PDGF – platelet-derived growth factor, TNF-α – tumor necrosis factor-alpha, ИЛ – interleukin, TGF-β – transforming growth factor beta, ММП – matrix metalloproteinases, ТИММП – tissue inhibitors of matrix metalloproteinases.

[36]. Активированные фибробласты характеризуются несколькими особенностями – они начинают пролиферировать, приобретают миграционную активность благодаря образованию ламеллоподий, а также усиленно синтезируют и секретируют проколлаген. Еще один аспект активации – это дифференцировка фибробластов в миофибробласты, обладающие сократительной активностью вследствие экспрессии α-гладкомышечного актина [37].

В последние годы благодаря применению метода анализа транскриптома единичных клеток произошло обогащение наших знаний о субпопуляциях фибробластов при ИМ. Фибробласты с высоким уровнем экспрессии Cthrc1 осуществляют репаративную функцию, защищая миокард от разрыва [38]. Экспрессия белка промежуточного слоя хряща 1-го типа (CILP1) характерна для другой субпопуляции фибробластов с высоким пролиферативным потенциалом, запускающей неблагоприятное фиброзное ремоделирование миокарда [39]. В отличие от кожи, где популяция миофибробластов быстро исчезает после репарации повреждения, в миокарде эти клетки

могут длительно (до 20 лет) персистировать в удаленных от места первичного повреждения отделах, продуцируя коллаген и способствуя развитию фиброза [40].

Неоднозначная роль фибробластов и миофибробластов в процессе формирования постинфарктного рубца и ремоделирования заключается в том, что эти клетки образуют не только фибриллярные белки соединительной ткани, но и протеолитические ферменты из семейства матриксных металлопротеиназ (ММП), а также их тканевые ингибиторы (ТИММП), баланс которых определяет интенсивность процесса деградации основного вещества соединительной ткани в рубце и соединительнотканых швов, удерживающих соседние пучки кардиомиоцитов вместе в составе эндо- и перимизия.

Эндотелиоциты и перициты

Хотя клетки сосудов характеризуются более высокой устойчивостью к ишемии, чем кардиомиоциты, при массивном ИМ наступает гибель сосудов миокарда в очаге некроза. При этом процесс необратимого повреждения

сосудов усиливается при наличии реперфузии [41]. Более легкие варианты повреждения микрососудистого русла включают феномен постишемического невосстановления кровотока (no-reflow) и увеличение проницаемости микрососудов, опосредованное активным нарушением функции адгезивных контактов между соседними эндотелиоцитами [42]. Ишемическое повреждение миокарда запускает процесс образования новых микрососудов, вступающих в зону повреждения с периферии, — ангиогенез. В отличие от фиброгенеза, который может иметь как положительные, так и отрицательные последствия в зависимости от интенсивности образования рубцовой ткани и ее качественного состава, ангиогенез при ИМ традиционно рассматривается как безусловно положительное явление, поскольку более интенсивное образование новых сосудов сопряжено с усилением доставки в формирующуюся грануляционную ткань кислорода, нутриентов и сигнальных молекул, а также с интенсификацией удаления конечных продуктов обмена. Современные исследования, связанные с отслеживанием клеток, показывают, что практически единственным источником эндотелиоцитов в составе вновь образованных сосудов являются локальные эндотелиоциты сосудов перинфарктной зоны, сохранившие жизнеспособность [43]. На транскрипционном уровне ангиогенез регулируется гипоксия-индуцируемым фактором-1 (HIF-1), который активируется в перинфарктной зоне и контролирует экспрессию многих ангиогенных факторов роста и соответствующих рецепторов [44]. Наиболее важная роль в запуске ангиогенного ответа принадлежит VEGF, TGF- β и PDGF [45–47]. Под действием VEGF и TGF- β происходит отсоединение перицитов от стенки капилляров миокарда; протеолитические ферменты вызывают частичную деградацию базальной мембра-

ны капилляра и разрыхление стромы для обеспечения эффективного спрутинга; эндотелиоциты «материнских» сосудов начинают делиться под действием VEGF, FGF и HGF, причем новые клетки выстраиваются в трубчатые структуры. На завершающем этапе под действием PDGF происходит созревание сосудов с нормализацией их проницаемости и покрытием перицитами.

Роль факторов роста и цитокинов в регуляции пролиферативных и репаративных реакций при ИМ

Наиболее важные факторы роста и цитокины, участвующие в регуляции кардиомиогенного, ангиогенного и фиброгенного ответов при ИМ, а также основные результаты их применения в экспериментальных и клинических условиях представлены на рисунке 2 и в таблице. Необходимо подчеркнуть, что многие факторы роста играют неоднозначную роль в репарации миокарда, что связано с множественностью их эффектов и сложным пространственно-временным профилем стадии пролиферации. Например, дифференцировочный фактор роста 11 (GDF11) при кратковременном применении оказывает кардиопротективный и ангиогенный эффект, но в случае значительного повышения его уровня может отмечаться усиление повреждения [48].

Наиболее полно в контексте ангиогенеза при ИМ изучены физиологические и терапевтические эффекты VEGF. После ИМ у грызунов в течение как минимум 7 сут отмечается увеличение экспрессии рецептора VEGF (VEGFR2) на эндотелиоцитах сосудов перинфарктной зоны [48]. Клеточными источниками для усиленного образования самого VEGF выступают моноциты/макрофаги, фибробласты, кардиомиоциты и клетки эпикарда [49]. Абляция гена VEGFA в миелоидных клетках приводит к

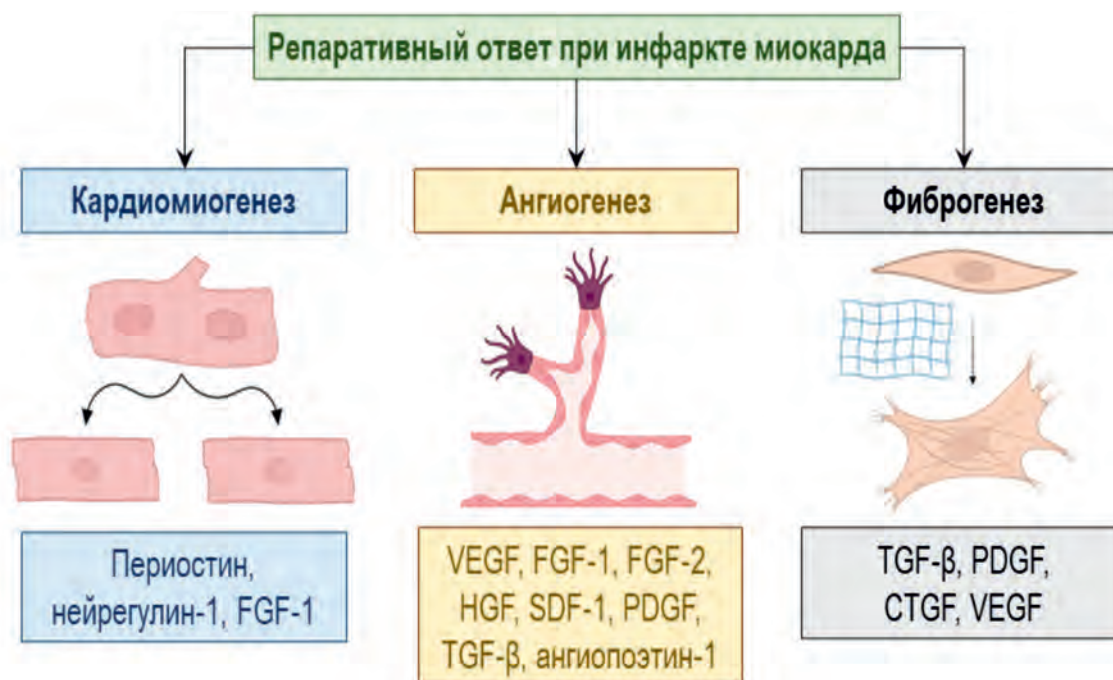


Рис. 2. Роль факторов роста в регуляции основных компонентов репаративного ответа при инфаркте миокарда. Пояснения в тексте

Примечание: VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста, FGF — фактор роста фибробластов, PDGF — тромбоцитарный фактор роста, TGF- β — трансформирующий фактор роста β , SDF-1 — фактор стромальных клеток 1, HGF — фактор роста гепатоцитов, CTGF — фактор роста соединительной ткани.

Fig. 2. The role of growth factors in regulating the main components of the reparative response in myocardial infarction. Explanations in the text

Note: VEGF — vascular endothelial growth factor, FGF — fibroblast growth factor, PDGF — platelet-derived growth factor, TGF- β — transforming growth factor beta, SDF-1 — stromal cell-derived factor 1, HGF — hepatocyte growth factor, CTGF — connective tissue growth factor.

Таблица. Важнейшие факторы роста, оказывающие саногенетические и патогенетические эффекты в стадии пролиферации при инфаркте миокарда, механизмы их действия и результаты применения в экспериментальных и клинических исследованиях

Table. Key growth factors exerting sanogenetic and pathogenetic effects during the proliferation stage of myocardial infarction, their mechanisms of action, and results of their use in experimental and clinical studies

Фактор роста	Механизм действия	Основные результаты применения при ИМ
VEGF	Стимуляция ангиогенеза; уменьшение апоптоза эндотелиоцитов и кардиомиоцитов; увеличение циркулирующих прогениторных клеток эндотелия; активация фибробластов	Увеличение перфузии миокарда; улучшение функционального состояния ЛЖ; увеличение наполнения предшествующих коллатералей; увеличение толерантности к физической нагрузке [45, 49]
IGF-1	Стимуляция ангиогенеза; стимуляция клеточного роста и пролиферации; увеличение выживаемости МСК костного мозга через Akt/Sfrp2 путь; уменьшение оксидативного стресса	Уменьшение размера инфаркта; улучшение функционального состояния ЛЖ [50]
TGF-β	Противовоспалительный эффект и уменьшение вторичного повреждения в воспалительной стадии; уменьшение апоптоза клеток миокарда; активация фибробластов; дифференцировка фибробластов в миофибробласты; стимуляция фиброгенеза; усиление экспрессии VEGF; стимуляция ангиогенеза	Сохранение структурной целостности поврежденного ЛЖ [46]
FGF-1 и FGF-2	Стимуляция ангиогенеза; стимуляция пролиферации и миграции фибробластов, эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток; увеличение выживаемости кардиомиоцитов; NO-зависимая вазодилатация	Улучшение функционального состояния ЛЖ; увеличение регионарного кровотока в перинфарктной зоне [45]; уменьшение ишемического-реперфузионного повреждения; более значимое улучшение у женщин по сравнению с мужчинами
HGF	Стимуляция ангиогенеза; противовоспалительный эффект; увеличение выживаемости кардиомиоцитов; уменьшение фиброза	Улучшение функционального состояния ЛЖ; увеличение регионарного кровотока; уменьшение размера инфаркта и ремоделирования ЛЖ
SDF-1	Стимуляция ангиогенеза и васкулогенеза; рекрутирование циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток в зону ИРП	Уменьшение размера инфаркта; улучшение функционального состояния ЛЖ
NRG-1	Увеличение пролиферации кардиомиоцитов; уменьшение апоптоза кардиомиоцитов; уменьшение оксидативного стресса и кальциевой перегрузки	Уменьшение размера инфаркта и ремоделирования; улучшение функционального состояния ЛЖ; уменьшение электрофизиологических нарушений и частоты возникновения аритмий
PDGF	Противовоспалительное действие; рекрутирование гладкомышечных клеток и перicyтов к формирующимся сосудам; стимуляция выживания, миграции и пролиферации фибробластов; уменьшение дифференцировки фибробластов в миофибробласты	Уменьшение размера инфаркта и ремоделирования; улучшение механических свойств рубца; стабилизация новых сосудов и стимуляция ангиогенеза; улучшение функционального состояния ЛЖ [47]
Ангиопоэтин 1	Усиление спрутинга эндотелиоцитов; созревание и поддержание плотных и адгезионных контактов между эндотелиоцитами; усиление эффектов VEGF	Уменьшение размера инфаркта; усиление кровотока; уменьшение ремоделирования ЛЖ; улучшение функционального состояния ЛЖ
GDF11	Уменьшение оксидативного стресса; усиление аутофагии; улучшение функции митохондрий; уменьшение пироптоза; усиление хоуминга эндотелиальных прогениторов	Уменьшение ишемического-реперфузионного повреждения (значительно увеличенные уровни GDF11 могут усилить повреждение) [48]; улучшение функционального состояния ЛЖ

Примечание: GDF11 – дифференцировочный фактор роста 11, HGF – фактор роста гепатоцитов, SDF-1 – фактор стромальных клеток 1, NRG-1 – нейрегулин 1, VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста, TGF-β – трансформирующий фактор роста β, FGF-1 и -2 – кислый и основной факторы роста фибробластов, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, МСК – мезенхимные стволовые клетки, ЛЖ – левый желудочек, ИМ – инфаркт миокарда.

нарушению образования капилляров в пограничной зоне и снижению функции ЛЖ по сравнению с диким типом [51]. Интрамиокардиальное введение человеческого рекомбинантного VEGF животным с ИМ приводит к увеличению количества сосудов в зоне инфаркта и улучшению функции ЛЖ [45]. VEGF участвует не только в ангиогенезе после ИМ, но и играет важную роль в процессе активации фибробластов, стимулируя их миграцию и пролиферацию, а также синтез и секрецию проколлагена [52]. Терапевтические эффекты VEGF были изучены в ряде клинических исследований у пациентов с ИБС и рефрактерной стенокардией. Несмотря на то, что в некоторых исследованиях были показаны благоприятные эффекты при интрамиокардиальном введении аденовирусной конструкции, кодирующей VEGFA [53], данных об эффективности оказалось недостаточно для включения препарата в клинические рекомендации. Аналогичная картина сложилась применительно к практическому использованию других факторов роста.

Закключение

Репаративный ответ при массивном ишемическом или ишемическом-реперфузионном повреждении миокарда наступает после завершения воспалительной стадии и

включает три взаимосвязанных процесса – кардиомиогенез, ангиогенез и фиброгенез. Возможности кардиомиогенеза у взрослых млекопитающих недостаточны для эффективного восстановления популяции утраченных клеток, хотя вопрос о стимуляции кардиомиогенеза остается одним из наиболее актуальных вопросов фундаментальной кардиологии. Активация синтеза белковых факторов роста как резидентными клетками миокарда, так и эмигрирующими из кровотока лейкоцитами и прогениторными клетками, представляет собой важнейший механизм регуляции пролиферативных реакций при ИМ. Попытки активизации репаративных процессов, в первую очередь ангиогенеза, путем использования традиционных способов доставки факторов роста не увенчались успехом в клинических исследованиях. Это может быть связано как с наличием неоднозначных, плейотропных эффектов факторов роста, так и с их недостаточной целевой концентрацией в поврежденной ткани в течение всего периода репарации.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Tsao C.W., Aday A.W., Almarazooq Z.I., et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93–e621. DOI: [10.1161/CIR.0000000000001123](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123) EDN: [SSIOHI](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123)
2. Şahin B., İlğün G. Risk factors of deaths related to cardiovascular diseases in World Health Organization (WHO) member countries. *Health Soc. Care Community*. 2022;30(1):73–80. DOI: [10.1111/hsc.13156](https://doi.org/10.1111/hsc.13156) EDN: [AQGWUDU](https://doi.org/10.1111/hsc.13156)
3. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc. Res*. 2023;118(17):3272–3287. DOI: [10.1093/cvr/cvac013](https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013) EDN: [RAACZU](https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013)
4. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14. DOI: [10.18087/cardio.2021.4.n1628](https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628) EDN: [WSZNFS](https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628)
5. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia*. 2021;61(4):4–14. (In Russ.). DOI: [10.18087/cardio.2021.4.n1628](https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628) EDN: [WSZNFS](https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628)
6. Белов Ю.В., Лысенко А.В. Трансплантация сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;10(1):4–10. DOI: [10.17116/kardio20171014-10](https://doi.org/10.17116/kardio20171014-10) EDN: [YFSWTL](https://doi.org/10.17116/kardio20171014-10)
7. Belov Yu.V., Lysenko A.V. Heart transplantation. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery (Kardiologiia i serdечно-sosudistaya khirurgiya)*. 2017;10(1):4–10. (In Russ.). DOI: [10.17116/kardio20171014-10](https://doi.org/10.17116/kardio20171014-10) EDN: [YFSWTL](https://doi.org/10.17116/kardio20171014-10)
8. Bois A., Grandela C., Gallant J., et al. Revitalizing the heart: strategies and tools for cardiomyocyte regeneration post-myocardial infarction. *NPJ Regen. Med*. 2025;10(1):6. DOI: [10.1038/s41536-025-00394-2](https://doi.org/10.1038/s41536-025-00394-2) EDN: [BQAPFS](https://doi.org/10.1038/s41536-025-00394-2)
9. Шляхто Е.В., Петрищев Н.Н., Галагудза М.М. и др. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. СПб.: НП-Принт; 2013:399.
10. Shlyakhto E.V., Petrishchev N.N., Galagudza M.M., et al. Cardioprotection: fundamental and clinical aspects. St. Petersburg: NP-Print; 2013:399. (In Russ.).
11. Hilgendorf I., Frantz S., Frangogiannis N.G. Repair of the infarcted heart: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Circ. Res*. 2024;134(12):1718–1751. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.124.323658](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.323658) EDN: [ZTRMEB](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.323658)
12. Karpov A.A., Puzanov M.V., Ivkin D.Y., et al. Non-inferiority of microencapsulated mesenchymal stem cells to free cells in cardiac repair after myocardial infarction: A rationale for using paracrine factor(s) instead of cells. *Int. J. Exp. Pathol*. 2019;100(2):102–113. DOI: [10.1111/iep.12312](https://doi.org/10.1111/iep.12312) EDN: [OTMOGC](https://doi.org/10.1111/iep.12312)
13. Wu X., Reboll M.R., Korf-Klingebiel M., Wollert K.C. Angiogenesis after acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Res*. 2021;117(5):1257–1273. DOI: [10.1093/cvr/cvaa287](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa287) EDN: [TEEZLN](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa287)
14. Segers V.F., Lee R.T. Protein therapeutics for cardiac regeneration after myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Transl. Res*. 2010;3(5):469–477. DOI: [10.1007/s12265-010-9207-5](https://doi.org/10.1007/s12265-010-9207-5) EDN: [ESPUQA](https://doi.org/10.1007/s12265-010-9207-5)
15. Deshmukh T., Chong J.J.H. Therapeutic angiogenesis using growth factors after myocardial infarction: from recombinant proteins to gene therapies and beyond. *Heart Lung Circ*. 2023;32(7):798–807. DOI: [10.1016/j.hlc.2023.05.018](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2023.05.018) EDN: [PNLCQC](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2023.05.018)
16. Torp M.K., Vaage J., Stensløkken K.O. Mitochondria-derived damage-associated molecular patterns and inflammation in the ischemic-reperfused heart. *Acta Physiol*. 2023;237(3):e13920. DOI: [10.1111/apha.13920](https://doi.org/10.1111/apha.13920) EDN: [VCGNUV](https://doi.org/10.1111/apha.13920)
17. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Самойлова Ю.О. и др. NLRP3 инфламмоса в патогенезе острого инфаркта миокарда: взгляд кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5649. DOI: [10.15829/1560-4071-2024-5649](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5649) EDN: [RYRTGM](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5649)
18. Ryabov V.V., Gombozhapova A.E., Samoilova Yu.O., et al. NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of acute myocardial infarction: a cardiologist's view. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5649. (In Russ.). DOI: [10.15829/1560-4071-2024-5649](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5649) EDN: [RYRTGM](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5649)
19. Vogel C.W. The role of complement in myocardial infarction reperfusion injury: an underappreciated therapeutic target. *Front. Cell Dev. Biol*. 2020;8:606407. DOI: [10.3389/fcell.2020.606407](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.606407) EDN: [DOILVV](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.606407)
20. Zhang Q., Wang L., Wang S., et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction. *Signal Transduct. Target. Ther*. 2022;7(1):78. DOI: [10.1038/s41392-022-00925-z](https://doi.org/10.1038/s41392-022-00925-z) EDN: [RZXKYR](https://doi.org/10.1038/s41392-022-00925-z)
21. Frangogiannis N.G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat. Rev. Cardiol*. 2014;11(5):255–265. DOI: [10.1038/nrcardio.2014.28](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.28)
22. Гушин И.С. Рецепторы специализированных проразрешающих медиаторов – вероятная мишень фармакологического восстановления гомеостаза при аллергическом воспалении. *Иммунология*. 2021;42(3):277–292. DOI: [10.33029/0206-4952-2021-42-3-277-292](https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-277-292) EDN: [FCGYKV](https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-277-292)
23. Gushchin I.S. Receptors of specialized pro-resolving mediators - a probable target of pharmacological restoration of homeostasis in allergic inflammation. *Immunologiya*. 2021;42(3):277–292. (In Russ.). DOI: [10.33029/0206-4952-2021-42-3-277-292](https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-277-292) EDN: [FCGYKV](https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-277-292)
24. Richardson W.J., Clarke S.A., Quinn T.A., Holmes J.W. Physiological implications of myocardial scar structure. *Compr. Physiol*. 2015;5(4):1877–1909. DOI: [10.1002/cphy.c140067](https://doi.org/10.1002/cphy.c140067)
25. Belostotskaya G., Hendriks M., Galagudza M., Suchkov S. How to stimulate myocardial regeneration in adult mammalian heart: existing views and new approaches. *BioMed Res. Int*. 2020;2020:7874109. DOI: [10.1155/2020/7874109](https://doi.org/10.1155/2020/7874109) EDN: [ULUQOV](https://doi.org/10.1155/2020/7874109)
26. Wang W.E., Li L., Xia X., et al. Dedifferentiation, proliferation, and redifferentiation of adult mammalian cardiomyocytes after ischemic injury. *Circulation*. 2017;136(9):834–848. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024307](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024307)
27. Brown J.W., Cho C.J., Mills J.C. Paligenesis: cellular remodeling during tissue repair. *Annu. Rev. Physiol*. 2022;84:461–483. DOI: [10.1146/annurev-physiol-061121-035954](https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-061121-035954) EDN: [VYRSYN](https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-061121-035954)
28. Рябов В.В., Алексеева Я.В., Гомбожапова А.Э. и др. Атеросклероз. Макрофаги. Вирусные инфекции. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(2):14–22. DOI: [10.29001/2073-8552-2021-36-2-14-22](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-14-22) EDN: [OSYDRX](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-14-22)
29. Ryabov V.V., Alekseeva Ya.V., Gombozhapova A.E., et al. Atherosclerosis. Macrophages. Viral infections. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(2):14–22. (In Russ.). DOI: [10.29001/2073-8552-2021-36-2-14-22](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-14-22) EDN: [OSYDRX](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-14-22)
30. Jung S.H., Hwang B.H., Shin S., et al. Spatiotemporal dynamics of macrophage heterogeneity and a potential function of Trem2hi macrophages in infarcted hearts. *Nat. Commun*. 2022;13(1):4580. DOI: [10.1038/s41467-022-32284-2](https://doi.org/10.1038/s41467-022-32284-2) EDN: [WEGQIB](https://doi.org/10.1038/s41467-022-32284-2)
31. Chen B., Huang S., Su Y., et al. Macrophage Smad3 protects the infarcted heart, stimulating phagocytosis and regulating inflammation. *Circ. Res*. 2019;125(1):55–70. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.119.315069](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315069) EDN: [JREIGZ](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315069)
32. Bujak M., Frangogiannis N.G. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovasc. Res*. 2007;74(2):184–195. DOI: [10.1016/j.cardiores.2006.10.002](https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.10.002) EDN: [IMYCRJ](https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.10.002)
33. Rotem I., Konfino T., Caller T., et al. Osteopontin promotes infarct repair. *Basic Res. Cardiol*. 2022;117(1):51. DOI: [10.1007/s00395-022-00957-0](https://doi.org/10.1007/s00395-022-00957-0) EDN: [KZVLGK](https://doi.org/10.1007/s00395-022-00957-0)
34. Grinton K.E., Ma W., Lantz C., et al. Macrophage-produced VEGFC is induced by efferocytosis to ameliorate cardiac injury and inflammation. *J. Clin. Invest*. 2022;132(9):e140685. DOI: [10.1172/JCI140685](https://doi.org/10.1172/JCI140685) EDN: [CDADMO](https://doi.org/10.1172/JCI140685)
35. Li R., Chen B., Kubota A., et al. Protective effects of macrophage-specific integrin α5 in myocardial infarction are associated with accentuated angiogenesis. *Nat. Commun*. 2023;14(1):7555. DOI: [10.1038/s41467-023-43369-x](https://doi.org/10.1038/s41467-023-43369-x) EDN: [LJTJME](https://doi.org/10.1038/s41467-023-43369-x)
36. Rieckmann M., Delgado M., Gaal C., et al. Myocardial infarction triggers cardioprotective antigen-specific T helper cell responses. *J. Clin. Invest*. 2019;129(11):4922–4936. DOI: [10.1172/JCI123859](https://doi.org/10.1172/JCI123859) EDN: [JRNBMC](https://doi.org/10.1172/JCI123859)
37. Homma T., Kinugawa S., Takahashi M., et al. Activation of invariant natural killer T cells by α-galactosylceramide ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2013;62:179–188. DOI: [10.1016/j.yjmcc.2013.06.004](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.06.004)
38. Aisagbonhi O., Rai M., Ryzhov S., et al. Experimental myocardial infarction triggers canonical Wnt signaling and endothelial-to-mesenchymal transition. *Dis. Model. Mech*. 2011;4(4):469–483. DOI: [10.1242/dmm.006510](https://doi.org/10.1242/dmm.006510)
39. Haider N., Boscá L., Zandbergen H.R., et al. Transition of macrophages to fibroblast-like cells in healing myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019;74(25):3124–3135. DOI: [10.1016/j.jacc.2019.10.036](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.036)
40. Moore-Morris T., Cattaneo P., Guimarães-Camboa N., et al. Infarct fibroblasts do not derive from bone marrow lineages. *Circ. Res*. 2018;122(4):583–590. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.117.311490](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311490)
41. Alex L., Tuleta I., Hernandez S.C., et al. Cardiac pericytes acquire a fibrogenic phenotype and contribute to vascular maturation after myocardial infarction. *Circulation*. 2023;148(11):882–898. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064155](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064155) EDN: [JAXYEE](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064155)
42. Vecchio E.A., White P.J., May L.T. Targeting adenosine receptors for the treatment of cardiac fibrosis. *Front. Pharmacol*. 2017;8:243. DOI: [10.3389/fphar.2017.00243](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00243)

37. van den Borne S.W., Diez J., Blankesteijn W.M., et al. Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010;7(1):30–37. DOI: [10.1038/nrcardio.2009.199](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2009.199) EDN: [XYKNFA](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2009.199)
38. Ruiz-Villalba A., Romero J.P., Hernández S.C., et al. Single-cell RNA sequencing analysis reveals a crucial role for CTHRC1 (Collagen triple helix repeat containing 1) cardiac fibroblasts after myocardial infarction. *Circulation.* 2020;142(19):1831–1847. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044557](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044557) EDN: [KNJYLD](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044557)
39. Zhang Q.J., He Y., Li Y., et al. Matricellular protein Cilp1 promotes myocardial fibrosis in response to myocardial infarction. *Circ. Res.* 2021;129(11):1021–1035. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.121.319482](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319482) EDN: [JHCNHH](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319482)
40. Czubryt M.P. Common threads in cardiac fibrosis, infarct scar formation, and wound healing. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012;5(1):19. DOI: [10.1186/1755-1536-5-19](https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-19) EDN: [OJWFDW](https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-19)
41. Hollander M.R., de Waard G.A., Konijnenberg L.S., et al. Dissecting the effects of ischemia and reperfusion on the coronary microcirculation in a rat model of acute myocardial infarction. *PLoS One.* 2016;11(7):e0157233. DOI: [10.1371/journal.pone.0157233](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157233)
42. Галагудза М.М., Сонин Д.Л., Почкаева Е.И. Постишемическое невосстановление кровотока: механизмы и терапевтические мишени. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2018;17(1):5–12. DOI: [10.24884/1682-6655-2018-17-1-5-12](https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-1-5-12) EDN: [YVGADL](https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-1-5-12)
- Galagudza M.M., Sonin D.L., Pochkaeva E.I. The no-reflow phenomenon: mechanisms and therapeutic targets. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2018;17(1):5–12. (In Russ.). DOI: [10.24884/1682-6655-2018-17-1-5-12](https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-1-5-12) EDN: [YVGADL](https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-1-5-12)
43. Tang J., Zhang H., He L., et al. Genetic fate mapping defines the vascular potential of endocardial cells in the adult heart. *Circ. Res.* 2018;122(7):984–993. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.117.312354](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312354)
44. Jürgensen J.S., Rosenberger C., Wiesener M.S., et al. Persistent induction of HIF-1α and -2α in cardiomyocytes and stromal cells of ischemic myocardium. *FASEB J.* 2004;18(12):1415–1417. DOI: [10.1096/fj.04-1605fje](https://doi.org/10.1096/fj.04-1605fje)
45. Bougioukas I., Didilis V., Ypsilantis P., et al. Intramyocardial injection of low-dose basic fibroblast growth factor or vascular endothelial growth factor induces angiogenesis in the infarcted rabbit myocardium. *Cardiovasc. Pathol.* 2007;16(2):63–68. DOI: [10.1016/j.carpath.2006.08.006](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2006.08.006)
46. Redgrave R.E., Singh E., Tual-Chalot S., et al. Exogenous transforming growth factor-β1 and its helminth-derived mimic attenuate the heart's inflammatory response to ischemic injury and reduce mature scar size. *Am. J. Pathol.* 2024;194(4):562–573. DOI: [10.1016/j.ajpath.2023.09.014](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.09.014) EDN: [WORASW](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.09.014)
47. Deshmukh T., Hume R.D., Chen S., et al. Platelet derived growth factor-AB modulates post-infarct myocardium leading to extended improvement in cardiac function. *NPJ Regen. Med.* 2025;10(1):46. DOI: [10.1038/s41536-025-00433-y](https://doi.org/10.1038/s41536-025-00433-y) EDN: [ZGKBDR](https://doi.org/10.1038/s41536-025-00433-y)
48. Kraler S., Balbi C., Vdovenko D., et al. Circulating GDF11 exacerbates myocardial injury in mice and associates with increased infarct size in humans. *Cardiovasc. Res.* 2023;119(17):2729–2742. DOI: [10.1093/cvr/cvad153](https://doi.org/10.1093/cvr/cvad153) EDN: [RBERAD](https://doi.org/10.1093/cvr/cvad153)
49. Williams A.L., Khadka V., Tang M., et al. HIF1 mediates a switch in pyruvate kinase isoforms after myocardial infarction. *Physiol. Genomics.* 2018;50(7):479–494. DOI: [10.1152/physiolgenomics.00130.2017](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00130.2017) EDN: [YKQGPR](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00130.2017)
50. Nederlof R., Reidel S., Spychala A., et al. Insulin-like growth factor 1 attenuates the pro-inflammatory phenotype of neutrophils in myocardial infarction. *Front. Immunol.* 2022;13:908023. DOI: [10.3389/fimmu.2022.908023](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.908023) EDN: [PDCVHQ](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.908023)
51. Howangyin K.Y., Zlatanova I., Pinto C., et al. Myeloid-epithelial-reproductive receptor tyrosine kinase and milk fat globule epidermal growth factor 8 coordinately improve remodeling after myocardial infarction via local delivery of vascular endothelial growth factor. *Circulation.* 2016;133(9):826–839. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020857](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020857)
52. Chung C.C., Lin Y.K., Chen Y.C., et al. Vascular endothelial growth factor enhances profibrotic activities through modulation of calcium homeostasis in human atrial fibroblasts. *Lab. Invest.* 2020;100(2):285–296. DOI: [10.1038/s41374-019-0341-7](https://doi.org/10.1038/s41374-019-0341-7) EDN: [DLBEVY](https://doi.org/10.1038/s41374-019-0341-7)
53. Hartikainen J., Hassinen I., Hedman A., et al. Adenoviral intramyocardial VEGF-DΔNΔC gene transfer increases myocardial perfusion reserve in refractory angina patients: a phase I/IIa study with 1-year follow-up. *Eur. Heart J.* 2017;38(33):2547–2555. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx352](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx352) EDN: [YIEEOC](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx352)

Информация о вкладе авторов

Чебуркин Ю.В. разработал концепцию и дизайн исследования, также проводил окончательное утверждение для публикации рукописи; Смирнов Е.А. осуществлял поиск литературных источников для проведения анализа, участвовал в написании отдельных разделов рукописи; Мурашко Е.А. вносила правки и дополнения в рукопись, проводила окончательное утверждение для публикации рукописи; Колобов А.А. участвовал в разработке концепции и дизайна исследования, проводил анализ исследований, посвященных таргетной доставке; Бондаренко А.Б. занимался анализом и интерпретацией полученных данных, формированием списка литературы для рукописи; Ситков Н.О. участвовал в разработке концепции и дизайна исследования, сформировал критерии для поиска литературы; Галагудза М.М. разработал концепцию исследования, занимался анализом и интерпретацией собранных данных, участвовал в написании всех разделов рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Чебуркин Юрий Владимирович, канд. мед. наук, заведующий НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; доцент, кафедра медицинской биологии, СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: cheburkin_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1896-5703>.

Смирнов Евгений Алексеевич, младший научный сотрудник, НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; аспирант, кафедра микро- и нанoeлектроники, СПбГЭТУ «ЛЭТИ», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: sea222777@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0006-8744-8482>.

Information on author contributions

Cheburkin Yu.V. – study concept and design, final approval for publication of the manuscript; Smirnov E.A. – literary sources for analysis and participated in writing individual sections of the manuscript; Murashko E.A. – corrections and additions to the manuscript and final approval for publication; Kolobov A.A. – study concept and design, analysis of studies on targeted delivery; Bondarenko A.B. – data analysis and interpretation, a list of references for the manuscript; Sitkov N.O. – study concept and design, formation of the criteria for searching the literature; Galagudza M.M. – study concept, data analysis and interpretation, writing all sections of the manuscript.

Conflict of interest: the authors declares no conflict of interest.

Information about the authors

Yuri V. Cheburkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Research Laboratory, Infectious Pathogens and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, Department of Medical Biology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: cheburkin_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1896-5703>.

Evgeny A. Smirnov, Junior Research Scientist, Research Laboratory of Infectious Pathogens and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; Graduate Student, Department of Micro- and Nanoelectronics, Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”, Saint Petersburg, Russia, e-mail: sea222777@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0006-8744-8482>.

Мурашко Екатерина Александровна, канд. хим. наук, заведующий НИЛ метаболомного и метаболического профилирования; ассистент, кафедра химии Института медицинского образования, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: murashko_ea@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8723-8622>.

Колобов Алексей Александрович, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория химии пептидов, НИИ ГПЭЧ ФМБА России, Ленинградская обл., г. п. Кузьмоловский, Россия, e-mail: kolobov@hpb-spb.com; <https://orcid.org/0000-0002-3666-9115>.

Бондаренко Андрей Борисович, младший научный сотрудник, НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России; старший преподаватель, кафедра медицинской биологии, СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bondarenko_a_b@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8437-1313>.

Ситков Никита Олегович, канд. техн. наук, ведущий научный сотрудник, НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России; доцент, кафедра микро- и нанoeлектроники, СПбГЭТУ «ЛЭТИ», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: sitkov_no@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4870-8641>.

Галагудза Михаил Михайлович, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины; заведующий кафедрой патологической физиологии, Институт медицинского образования, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России; главный научный сотрудник, ИАП РАН, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>.

Ekaterina A. Murashko, Cand. Sci. (Chem.), Head of the Research Laboratory of Metabolomic and Metabolic Profiling; Assistant, Department of Chemistry, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: murashko_ea@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8723-8622>.

Alexey A. Kolobov, Cand. Sci. (Biol.), Leading Research Scientist, Laboratory of Peptide Chemistry, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Kuzmolovskii, Leningrad Region, Russia, e-mail: kolobov@hpb-spb.com; <https://orcid.org/0000-0002-3666-9115>.

Andrey B. Bondarenko, Junior Research Scientist, Research Laboratory of Infectious Pathogens and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre; Senior Lecturer, Department of Medical Biology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: bondarenko_a_b@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8437-1313>.

Nikita O. Sitkov, Cand. Sci. (Tech.), Leading Research Scientist, Research Laboratory of Infectious Pathogens and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre; Associate Professor, Department of Micro- and Nanoelectronics, Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Saint Petersburg, Russia, e-mail: sitkov_no@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4870-8641>.

Mikhail M. Galagudza, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Director of the Institute of Experimental Medicine; Head of the Department of Pathological Physiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; Principal Research Scientist, Institute for Analytical Instrumentation, Saint Petersburg, Russia, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>.

Поступила 27.08.2025;
рецензия получена 25.11.2025;
принята к публикации 15.12.2025.

Received 27.08.2025;
review received 25.11.2025;
accepted for publication 15.12.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-37-44>
УДК 616.1+616.12-008.331.1-07(048.8)

Паттерны повышения артериального давления, методы измерения и прогнозирование сердечно-сосудистых исходов у пациентов с артериальной гипертензией (обзор литературы)

Мордовин В.Ф.¹, Шаракшанова А.Ч.¹, Зюбанова И.В.¹, Манукян М.А.¹,
Личикаки В.А.¹, Хунхинова С.А.¹, Попова А.А.¹, Долгушин А.С.²,
Фальковская А.Ю.¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

В клинической практике диагностика артериальной гипертензии (АГ) и контроль антигипертензивной терапии базируются преимущественно на офисном измерении артериального давления (АД) в положении сидя. Этот подход остается стандартным благодаря доступности и простоте. Однако изолированное использование офисных измерений не позволяет отразить фенотипическое разнообразие АГ и сопряжено с недооценкой сердечно-сосудистого риска. Настоящий обзор литературы посвящен анализу исследований, в которых установлена взаимосвязь паттернов повышения АД с патологией сердца и сердечно-сосудистыми событиями у больных АГ. Подготовка проводилась в соответствии с общими принципами написания аналитических обзоров. Поиск релевантных публикаций осуществлялся в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar. Глубина поиска составила 20 лет (с 2005 по 2025 гг.). При необходимости анализировались более ранние работы, имеющие фундаментальное значение. Для формирования поискового запроса использовались комбинации ключевых слов и терминов MeSH, включая “arterial hypertension”, “phenotypes of hypertension”, “ambulatory blood pressure monitoring”, “ambulatory blood pressure profiles”, “isolated nocturnal hypertension”, “blood pressure in the sitting and supine position”, “cardiovascular complications”. Поисковые запросы адаптировались под требования каждой конкретной базы данных. Приоритетно анализировались результаты исследований, в которых установлено неблагоприятное прогностическое значение недостаточной степени снижения уровней АД в ночные часы по данным его суточного мониторирования (СМАД). Сделан акцент на ограниченной информативности метода СМАД, что обусловлено вариабельностью результатов исследования при его повторном проведении. Убедительно показано, что по данным врачебных измерений АД в положении лежа по сравнению с измерениями в положении сидя, повышение уровней АД коррелирует с результатами СМАД и изменениями его профилей по типу найт-пикер. Метод врачебных измерений АД отличается высокой информативностью и воспроизводимостью результатов, также он является более доступным для использования в клинической практике, чем СМАД. Это позволяет рекомендовать данный метод измерения АД (в положении сидя и в положении лежа) для выявления пациентов с АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова:	артериальная гипертензия; фенотипы артериальной гипертензии; суточное мониторирование артериального давления; суточные профили артериального давления; изолированная ночная артериальная гипертензия; артериальное давление в положении сидя и лежа; сердечно-сосудистые осложнения.
Финансирование:	исследование не имело спонсорской поддержки.
Для цитирования:	Мордовин В.Ф., Шаракшанова А.Ч., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Личикаки В.А., Хунхинова С.А., Попова А.А., Долгушин А.С., Фальковская А.Ю. Паттерны повышения артериального давления, методы измерения и прогнозирование сердечно-сосудистых исходов у пациентов с артериальной гипертензией (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):37–44. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-37-44

Шаракшанова Аяна Чингизовна, e-mail: ayana110701shar@gmail.com.

© Мордовин В. Ф., Шаракшанова А. Ч., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Личикаки В. А., Хунхинова С. А., Попова А. А., Долгушин А. С., Фальковская А. Ю., 2026

Blood pressure elevation patterns, measurement methods, and prediction of cardiovascular outcomes in patients with arterial hypertension (literature review)

Mordovin V.F.¹, Sharakshanova A.C.¹, Zyubanova I.V.¹, Manukyan M.A.¹,
Lichikaki V.A.¹, Khunkhinova S.A.¹, Popova A.A.¹, Dolgushin A.S.²,
Falkovskaya A.Y.¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University (SSMU), 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

In clinical practice, the diagnosis of arterial hypertension (AH) and the monitoring of antihypertensive therapy are predominantly based on office blood pressure (BP) measurements in the seated position. This approach remains the standard due to its accessibility and simplicity. However, the isolated use of office measurements fails to reflect the phenotypic diversity of AH and is associated with an underestimation of cardiovascular risk. The present literature review assesses the relationship between blood pressure (BP) elevation patterns and cardiac pathology, as well as cardiovascular events, in patients with AH. The review was performed in accordance with the general principles of writing analytical reviews. A search for relevant publications was conducted in the electronic databases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. The search covered a 20-year period (from 2005 to 2025). When necessary, earlier works of fundamental importance were also analyzed. Search queries were constructed using combinations of keywords and MeSH terms, including: “arterial hypertension”, “phenotypes of hypertension”, “ambulatory blood pressure monitoring”, “ambulatory blood pressure profiles”, “isolated nocturnal hypertension”, “blood pressure in the sitting and lying position”, and “cardiovascular complications”. The search strategies were adapted to the requirements of each specific database. Considerable attention is given to results demonstrating the unfavorable prognostic value and insufficient reduction in blood pressure levels at night, as measured by 24-hour blood pressure monitoring. Limitations in the informativeness of this method, primarily due to the variability of study results, are also noted. It is convincingly demonstrated that insufficient reduction in blood pressure levels and their increase in the supine position, compared to the sitting position, correlates with 24-hour blood pressure profiles using the night picker method. Furthermore, this method, with its high information content and reproducible results, is more readily available for use in clinical practice. This allows us to recommend it for widespread use to identify patients with hypertension and a prognostically unfavorable type of disease with an increased risk of cardiovascular complications.

Keywords:	arterial hypertension; arterial hypertension phenotypes; 24-hour blood pressure monitoring; 24-hour blood pressure profiles; isolated nocturnal hypertension; blood pressure in sitting and lying positions; cardiovascular complications.
Funding:	the research was conducted without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
For citation:	Mordovin V.F., Sharakshanova A.C., Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Lichikaki V.A., Khunkhinova S.A., Popova A.A., Dolgushin A.S., Falkovskaya A.Y. Blood pressure elevation patterns, measurement methods, and prediction of cardiovascular outcomes in patients with arterial hypertension (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):37–44. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-37-44

Введение

Глобальная распространенность артериальной гипертензии (АГ) за последние несколько десятилетий удвоилась, при этом менее четверти пациентов достигают целевых показателей артериального давления (АД) по данным врачебных (офисных) измерений [1]. Особенно важно, что АГ является основным фактором риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая сердечную недостаточность, коронарные и церебральные осложнения [2].

Диагностика и определение эффективности лечения этого заболевания в клинической практике не вызывает существенных затруднений, поскольку основывается почти исключительно на определении показателей АД в положении сидя, что является общедоступным методом, не требующим специального оборудования [3]. Благодаря доказанной клинической ценности и широкой применимости метод является эталонным стандартом и составляет основу всех имеющихся в настоящее время клинических рекомендаций.

В связи с ростом случаев неконтролируемой гипертонии в последние годы внимание исследователей сосредоточено на нарушениях суточного профиля АД и выявлении их типов и особенностей. К их числу относятся изолированная ночная гипертензия (ИНГ) и нон-диппинг – недостаточное ночное снижение уровня АД [4, 5]. Помимо этого, следует отметить такой паттерн повышения АД, как АГ в положении лежа, диагностика которого доступна по данным последовательного измерения офисного АД в положении сидя и лежа.

Нарушения суточного профиля артериального давления по данным суточного мониторинга

Широкое использование метода суточного мониторинга АД (СМАД) показало, что повышенное ночное АД может быть более значимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, чем дневное. Уровни дневного АД вариабельны из-за колебаний, вызванных физической активностью и эмоциональным стрессом, и это может снижать достоверность его измерений. Убедительно показано, что изменения уровней ночного АД являются наиболее информативными в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при различных уровнях АД [6, 7]. Однако надежность оценки ночных показателей СМАД существенно возрастает при объективной верификации периода сна, достигаемой с помощью датчиков положения тела [8] или специализированных алгоритмов [9]. Напротив, использование фиксированного временного окна (22:00–06:00) или дневниковых записей пациента сопряжено с более низкой точностью и большей вариабельностью данных. Закономерно, что различные способы определения состояний бодрствования и сна приводили к значительной изменчивости в частоте встречаемости суточных профилей АД с отсутствием его снижения в ночные часы [9]. Важно отметить, что объективно подтвержденное нарушение суточных профилей АД связано с повышенным риском возникновения инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, коронарных событий и сердечно-сосудистой смертности [10, 11].

В многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании приняли участие 6 359 пациентов с факторами риска, но без клинически выраженных сердечно-сосудистых заболеваний на исходном этапе. За период наблюдения в среднем 4,5 года было зарегистрировано 306 сердечно-сосудистых событий (119 инсультов, 99 случаев ишемической болезни сердца, 88 случаев сердечной недостаточности). Нарушенный циркадный ритм АД в виде более высокого уровня АД в ночное время, чем в дневное по сравнению с пациентами с нормальным циркадным ритмом был связан с возрастанием риска сердечно-сосудистых заболеваний в 1,5 раза и риска сердечной недостаточности у пациентов в 2,5 раза ($p=0,004$) [12].

Исследование, посвященное изучению прогностической значимости показателей СМАД у изначально нелеченых пациентов с АГ, включало 533 пациента, которые наблюдались в течение медианного периода 9 лет. В течение данного периода неблагоприятные сердечно-сосудистые события произошли у 85 пациентов с АГ. Ночное систолическое АД (САД) и суточный профиль АД нон-диппер были факторами риска сердечно-сосудистых событий и независимыми предикторами их возникновения. Профили нон-диппер и найт-пикер были связаны с сердечно-сосудистыми событиями, а профиль найт-пи-

кер был независимым предиктором сердечно-сосудистых событий. Данный профиль был предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий независимо от уровня ночного САД, который мог колебаться в пределах нормальных значений, а также ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) в течение длительного периода наблюдения [13].

В метаанализе по данным Организации «Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients with Hypertension» (ABC-H) было изучено прогностическое значение снижения ночного САД, скорректированного на средний 24-часовой уровень САД [14]. Метаанализ включал 17 312 пациентов с АГ. Исследование показало, что ночное снижение АД было независимым предиктором всех неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Наихудший прогноз по всем конечным точкам был зарегистрирован в группе пациентов с профилем найт-пикер. Примечательно, что именно на эту подгруппу пришлась основная доля неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем даже после исключения данного эффекта у пациентов с недостаточным ночным снижением АД (нон-диппинг) сохранялся статистически значимый избыточный риск осложнений по сравнению с пациентами с нормальным снижением АД.

Однако следует учитывать, что достаточно часто наблюдается совпадение между повышенными ночными уровнями АД и отсутствием их снижения, что затрудняет определение клинической значимости этих показателей. Тем не менее, результаты обширного исследования CARDIA выявили связь между распространенностью гипертрофии ЛЖ и повышенным АД (как днем, так и ночью), но не со степенью ночного снижения АД. Это показывает, что неблагоприятное ремоделирование сердца в большей степени может быть обусловлено уровнем АД, чем процентом его ночного снижения [15].

Ночная гипертензия, определенная на основании пороговых значений 2018 ESC/ESH Guidelines, была более значимо связана с сердечно-сосудистым риском, чем отсутствие ночного снижения АД [16]. Кроме того, среди нелеченых пациентов с ночной гипертензией как у пациентов с профилем диппер, так и у пациентов с профилем нон-диппер наблюдалась одинаковая распространенность гипертрофии ЛЖ и атеросклероза сонных артерий [17].

Особого внимания заслуживают результаты обследования 682 пациентов с АГ, показавшие, что повышение ночного систолического АД выше 127 мм рт. ст. является значимым независимым предиктором возникновения гипертрофии ЛЖ [18].

Однако необходимо принимать во внимание тот факт, что воспроизводимость показателей СМАД является ограниченной, что может влиять на стратификацию риска и определение тактики лечения [19]. Так, исследование Mancía G., et al. показало, что почти у половины нелеченых пациентов с АГ в амбулаторных условиях разница показателей САД между двумя записями СМАД составляла более 10 мм рт. ст. Если при первичной записи дипперы составляли около 60% пациентов, то воспроизводимый тип диппер наблюдался лишь у 42% пациентов. Это указывает на то, что увеличение количества измерений при проведении СМАД не обеспечивает более высокой воспроизводимости в сравнении с рутинными офисными значениями АД [20].

Cuspidi C., et al. изучили воспроизводимость ночного

снижения АД при проведении СМАД дважды в течение 4-недельного периода на ранних стадиях нелеченной АГ у 414 пациентов без осложнений. Они установили, что у 311 пациентов (75,1%) суточные профили АД не изменились. Из 278 пациентов с профилем диппер при первом СМАД у 219 (78,7%) он подтвердился при втором СМАД, в то время как у 59 (21,3%) больных этот профиль повторно не регистрировался. Среди 37 пациентов с профилем овер-диппер с более чем 20% ночным снижением САД (с экстремальным снижением АД) только у 16 (43,2%) пациентов это подтвердилось при повторном СМАД [21].

Сообщалось, что СМАД может недооценивать истинное ночное АД, поскольку манжета часто остается выше уровня сердца во время сна, что приводит к разнице гидростатического давления между сердцем и манжетой. В исследовании Pilz N., et al. после коррекции смещений между уровнем манжеты и сердца у 14 испытуемых (27,5%) была переклассифицирована ночная гипертензия, а у 19 (37,3%) изменились паттерны снижения АД [22]. Кроме того, наблюдались существенные различия между возможными ночными положениями тела: лежа на спине, на левом боку, на правом боку и на животе, что вызывало дополнительную неопределенность при интерпретации данных ночного АД.

Изолированная ночная артериальная гипертензия по данным суточного мониторинга

Существенное клиническое значение имеет ИНГ, которая определяется как повышенное ночное АД на фоне нормальных показателей амбулаторного АД в дневной период времени [23, 24]. Это состояние связано с повышенным сердечно-сосудистым риском, обусловленным поражением органов-мишеней, а также повышенным риском сердечно-сосудистых событий и смертности [25, 27]. ИНГ сложнее обнаружить, и она недостаточно изучена как у леченых, так и у нелеченых пациентов [28].

Распространенность ИНГ по разным источникам варьирует от 6 до 12,9% [29, 31], а в китайском и корейском исследованиях ее частота достигала 11,3 и 22,8% соответственно [28, 32]. Показательно, что у пациентов с ИНГ и с маскированной гипертензией уровень сердечно-сосудистого риска не только не уступал, но в ряде случаев превосходил таковой у больных с устойчивой АГ [33, 36]. Наиболее обширное исследование, посвященное изучению этих вопросов, включало 8 711 участников, в том числе 577 нелеченых пациентов с ИНГ и 994 нелеченых пациентов с изолированной дневной гипертензией (ИДГ) [38]. За время наблюдения (медиана – 10,7 года) зафиксировано 1 284 летальных случая (501 от сердечно-сосудистых заболеваний), а у 1 109 участников наблюдалось фатальное или нефатальное сердечно-сосудистое событие. В многофакторном анализе ИНГ была независимо связана с повышенным риском общей смертности (HR 1,29; $p = 0,045$) и всех сердечно-сосудистых исходов (HR 1,38; $p = 0,037$) по сравнению с нормотензией. У 79,2% пациентов с ИНГ офисное АД было нормальным, что указывает на высокую распространенность скрытой формы. Дополнительная коррекция по офисному АД практически не ослабила выявленные ассоциации (HR 1,31 и 1,38; $p = 0,039$ и $0,044$ соответственно), подтверждая робастность полученных результатов. Эти данные убедительно показывают, что ИНГ увеличивает вероятность сердечно-сосудистых событий даже у пациентов с нормальными офисными показателями АД [37]. Весьма примечательно,

что не было выявлено значительной разницы в частоте возникновения сердечно-сосудистых событий между пациентами с ИДГ и пациентами с нормальным АД.

Низкая воспроизводимость является характерной особенностью не только ИНГ, но и большинства фенотипов, выделяемых по данным СМАД. Так, в исследовании IDH (Improving the Detection of Hypertension Study) ($n=282$; интервал между записями – 33 ± 17 дней) при повторном 24-часовом мониторинровании частота регистрации ИНГ снизилась с 9,2 до 8,5%, ИДГ – с 7,4 до 6,7%, тогда как сочетанная форма, напротив, несколько возросла (с 17,7 до 19,1%). Однако главным свидетельством нестабильности служат показатели каппа-статистики: 0,21 для ИНГ, 0,25 для ИДГ и лишь 0,65 для сочетанной, что указывает на приемлемую воспроизводимость только последнего фенотипа [39].

Краткосрочная воспроизводимость ночной гипертензии является более высокой, но также не превышает 72% в течение 4 нед. наблюдения [40].

Артериальное давление в положении лежа и сидя по данным офисного измерения

Повышение ночных уровней АД в значительной степени обусловлено горизонтальным положением тела пациента. Имеются данные, свидетельствующие о том, что показатели АД в положении лежа превышают их уровни в положении сидя.

Изучение влияния положения тела на показатели АД у 157 здоровых молодых людей, показало, что уровни САД и диастолического АД (ДАД) были самыми высокими в положении лежа на спине по сравнению с другими положениями тела, при этом различия между САД были статистически значимыми ($p < 0,001$) [41, 42].

При обследовании 6 485 здоровых людей обнаружено, что среднее САД и ДАД во всех возрастных группах в положении лежа были выше, чем в положении сидя ($p < 0,001$). Многофакторный регрессионный анализ показал, что возраст являлся независимым фактором прироста САД в положении лежа ($p < 0,001$), тогда как пол, возраст, рост и индекс массы тела были независимыми предикторами прироста ДАД в положении лежа ($p < 0,001$). Результаты этого наиболее обширного исследования показали, что у здоровых людей, АД в положении лежа на спине выше, чем в положении сидя, и возраст играет важную роль в этом связанном с позой повышении АД [43].

Изучение влияния положения тела на показатели АД у 1487 пациентов с АГ показало, что САД и ДАД в положении лежа было соответственно на $2,9 \pm 7,8$ и $0,9 \pm 5,4$ мм рт. ст. выше, чем в положении сидя ($p < 0,001$) [44]. Связь АД в положении лежа с возникновением гипертрофии ЛЖ была изучена у 590 пациентов, в том числе у 374 больных с АГ. Полученные результаты показали, что среднее САД в положении лежа было на $4,80 \pm 7,98$ мм рт. ст. выше САД сидя, а среднее ДАД в положении лежа было на $1,31 \pm 6,67$ мм рт. ст. выше ДАД, измеренного в положении сидя.

Связь между измерениями АД в положениях сидя, лежа и стоя и 10-летним риском смертности была изучена в проспективном когортном исследовании, в которое был включен 8 901 взрослый, у которых САД и ДАД измерялись последовательно в положениях сидя, лежа и стоя. В результате была обнаружена значимая связь между степенью АД и смертностью от всех причин, но только при

измерении АД в положении лежа. Связь между степенью АД и сердечно-сосудистой смертностью была значимой независимо от положения тела у участников в возрасте ≥ 65 лет, тогда как при измерении АД в положении лежа она была значимой только у лиц в возрасте < 65 лет [45].

Изучение связи между АД в положении сидя и лежа и сердечно-сосудистым риском для прогнозирования возникновения MACE у пожилых людей ($n = 3\,363$, возраст – от 65 лет и старше) показало, что измерение АД в положении лежа обладало более высокой информативностью [46].

Прогностическое влияние сосудистых биомаркеров и АД в положении лежа было изучено при проведении многоцентрового проспективного исследования «Coupling», включавшего 5 109 амбулаторных пациентов с ≥ 1 фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Первичной конечной точкой было время до наступления серьезного сердечно-сосудистого события. Офисное АД и АД в положении лежа, кардио-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) и лодыжечно-плечевой индекс определяли ежегодно. Было обследовано 4 716 пациентов, у которых в течение медианного периода наблюдения в 5 лет произошло 231 крупное сердечно-сосудистое событие. После поправки на возраст, САД в положении сидя и другие ковариаты увеличение CAVI на 1 единицу (коэффициент риска – 1,12) и снижение лодыжечно-плечевого индекса на 0,1 единицы (коэффициент риска – 1,41) были достоверно связаны с риском сердечно-сосудистых событий. Риск был наибольшим, когда CAVI был $\geq 8,0$, а лодыжечно-плечевой индекс был $\leq 1,10$. Неконтролируемая АГ в положении лежа ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) также была достоверно связана со скорректированным риском сердечно-сосудистых событий (коэффициент риска – 1,36). Следует отметить, что согласно данным этого исследования, контроль АД в положении сидя не был достоверно связан с риском сердечно-сосудистых событий [47].

Влияние на прогноз уровней АД в положении лежа независимо от уровней АД в положении сидя было изучено в исследовании риска атеросклероза в сообществах (Atherosclerosis Risk in Communities – ARIC) с уча-

стием более чем 13 000 взрослых среднего возраста и при наблюдении в среднем в течение 27 лет. Больные с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью или инсультом в анамнезе были исключены. При сравнении результатов измерения в разных положениях выявлено, что среди лиц с нормальным офисным АД в положении сидя у 16,4% (95% ДИ 15,5–17,2%) регистрировалась АГ в положении лежа. В то же время у 73,5% (95% ДИ 72,2–74,8%) пациентов с АГ в положении сидя она сохранялась и при измерении лежа. АГ в положении лежа на спине была связана с возникновением ишемической болезни сердца (коэффициент риска – 1,60), сердечной недостаточностью (коэффициент риска – 1,83), инсультом (коэффициент риска – 1,86), фатальной ишемической болезнью сердца (коэффициент риска – 2,18) и смертностью от всех причин (коэффициент риска – 1,43). Коэффициенты риска в положении сидя по сравнению с аналогичным коэффициентом в положении лежа составили: 0,72 – для ишемической болезни сердца, 0,72 – для сердечной недостаточности, 0,66 – для инсульта и 0,83 – для смертности от всех причин. Эти результаты показывают, что АГ в положении лежа имела более высокий риск, чем АГ в положении сидя, что может являться независимой целью лечения [48].

Связь показателей АД, измеренного в положении лежа на спине в дневное время, с показателями его суточного мониторингирования и поражением органов-мишеней, была изучена у 165 пациентов с АГ в рамках рутинного клинического обследования [49]. Выявлено, что из всех стандартных методов, альтернативных СМАД, САД лежа имеет наибольшее соответствие ночному САД. При однофакторном анализе оба параметра были связаны с поражением органов-мишеней, однако в многофакторных моделях АД лежа оказывалось более значимым предиктором, чем ночное АД. Полученные данные позволяют рассматривать измерение АД в положении лежа как клинически полезный суррогат ночного профиля, более тесно ассоциированный с поражением органов-мишеней, по сравнению с другими офисными методиками.

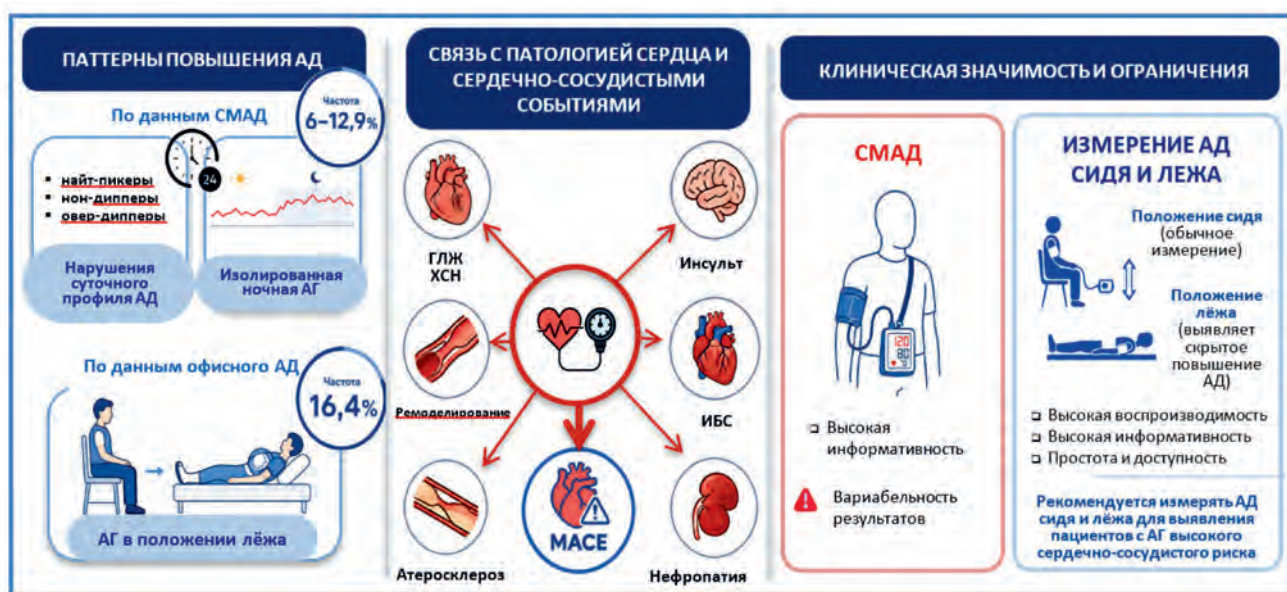


Рис. 1. Паттерны повышения артериального давления, методы их выявления и сердечно-сосудистый риск
Fig. 1. Blood pressure elevation patterns methods for their detection, and cardiovascular risk

Таким образом, СМАД, несмотря на широкое распространение, характеризуется ограниченной информативностью ввиду существенной вариабельности результатов при повторных исследованиях, что ставит под сомнение его безусловное преимущество в рутинной практике. Офисные показатели АД по-прежнему составляют основу современных представлений о диагностике и лечении АГ, поскольку сочетают высокую информативность с простотой и быстротой регистрации и доступностью получения результатов в любых условиях клинической практики [50].

В то же время убедительно показано, что измерение АД в положении лежа по сравнению с оценкой АД в положении сидя в большей степени связано с возникновением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что может рассматриваться в качестве самостоятельной цели лечения. Однако до настоящего времени этот аспект проблемы остается недостаточно изученным, что

обуславливает целесообразность проведения клинических исследований, направленных на определение тактики фармакологической коррекции повышенного АД, зафиксированного в положении лежа.

Основные паттерны повышения АД, описанные в обзоре, методы их выявления и связь с сердечно-сосудистым риском представлены на рисунке 1.

Таким образом, определение паттернов повышения АД по данным СМАД и методики измерения АД в положении лежа может быть полезным инструментом выявления больных АГ с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, что в перспективе может изменить терапевтические подходы.

Декларация ИИ. При создании рукописи и формировании списка литературы авторы не использовали генеративный ИИ ни в одном аспекте работы.

Литература / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
2. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J. Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071. DOI: [10.1097/HJH.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480)
3. Аскетова Б.А., Маздорова Е.В., Шахматов С.Г. и др. Ретроспективный анализ нефармакологических факторов, ассоциированных с неэффективным контролем артериальной гипертензии в клинической выборке. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(1):127–135. DOI: [10.29001/2073-8552-2025-2414](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2414) EDN: [WHDMKI](https://www.edn.ru/WHDMKI)
Asketova B.A., Mazdorova E.V., Shakhmatov S.G., et al. Retrospective analysis of non-pharmacological factors associated with ineffective control of arterial hypertension in a clinical sample. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(1):127–135. (In Russ.) DOI: [10.29001/2073-8552-2025-2414](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2414) EDN: [WHDMKI](https://www.edn.ru/WHDMKI)
4. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Нарушения профиля ночного артериального давления: значение, возможности диагностики, терапевтические подходы. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6159. DOI: [10.15829/1560-4071-2024-6159](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6159) EDN: [KUGUAAQ](https://www.edn.ru/KUGUAAQ)
Kobalava Zh.D., Troitskaya E.A. Abnormalities of the nocturnal blood pressure profile: significance, diagnostic possibilities, and therapeutic approaches. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6159. (In Russ.) DOI: [10.15829/1560-4071-2024-6159](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6159) EDN: [KUGUAAQ](https://www.edn.ru/KUGUAAQ)
5. Губанова М.В., Кушнаренко Н.Н., Караваева Т.М. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления в прогнозировании развития артериальной гипертензии у больных подагрой. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(3):104–110. DOI: [10.29001/2073-8552-2021-36-3-104-110](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-104-110) EDN: [FSEESO](https://www.edn.ru/FSEESO)
Gubanova M.V., Kushnarenko N.N., Karavaeva T.M. Clinical significance of 24-hour blood pressure monitoring in prediction of hypertension development in patients with gout. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):104–110. (In Russ.) DOI: [10.29001/2073-8552-2021-36-3-104-110](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-104-110) EDN: [FSEESO](https://www.edn.ru/FSEESO)
6. Parati G., Pengo M.F., Avolio A., et al. Nocturnal blood pressure: pathophysiology, measurement and clinical implications. Position paper of the European society of hypertension. *J. Hypertens.* 2025;43(8):1296–1318. DOI: [10.1097/hjh.0000000000004053](https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000004053)
7. Tang A., Yang E., Ebinger J.E. Non-Dipping Blood Pressure or Nocturnal Hypertension: Does One Matter More? *Curr. Hypertens. Rep.* 2024;26(1):21–30. DOI: [10.1007/s11906-023-01273-1](https://doi.org/10.1007/s11906-023-01273-1)
8. Pilz N., Heinz V., Parati G., et al. Assessment of Nocturnal Blood Pressure: Importance of Determining the Time in Bed-A Pilot Study. *J. Clin. Med.* 2024;13(8):2170. DOI: [10.3390/jcm13082170](https://doi.org/10.3390/jcm13082170)
9. Манукян М.А., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В. и др. Точная оценка степени ночного снижения артериального давления у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с резистентной артериальной гипертензией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;(9):126–134. DOI: [10.31146/1682-8658-ecg-229-9-126-134](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-229-9-126-134)
Manukyan M.A., Mordovin V.F., Zyubanova I.V., et al. Accurate assessment of the degree of nocturnal blood pressure reduction in patients with type 2 diabetes mellitus combined with resistant arterial hypertension. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(9):126–134. (In Russ.) DOI: [10.31146/1682-8658-ecg-229-9-126-134](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-229-9-126-134)
10. A de la Sierra A., Redon J., Banegas J.R., et al.; Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension*. 2009;53(3):466–472. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.124008](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.124008)
11. Фендрикова А.В., Скибицкий В.В. Суточный профиль артериального давления, сосудистая ригидность у мужчин и женщин с артериальной гипертензией и предиабетом: гендерные различия и особенности. *Артериальная гипертензия*. 2025;31(4):301–309. DOI: [10.18705/1607-419X-2025-2499](https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2499) EDN: [OZGORY](https://www.edn.ru/OZGORY)
12. Kario K., Hoshida S., Mizuno H., et al. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: practitioner-based nationwide JAMP study. *Circulation*. 2020;142(19):1810–1820. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049730](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049730)
13. Tadic M., Cuspidi C., Celic V., et al. The prognostic effect of circadian blood pressure pattern on long-term cardiovascular outcome is independent of left ventricular remodeling. *J. Clin. Med.* 2019;8(12):2126. DOI: [10.3390/jcm8122126](https://doi.org/10.3390/jcm8122126)
14. Salles G.F., Reboli G., Fagard R.H., et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016;67(4):693–700. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981)
15. Bello N.A., Jaeger B.C., Booth J.N. 3rd, et al. Associations of awake and asleep blood pressure and blood pressure dipping with abnormalities of cardiac structure: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *J. Hypertens.* 2020;38(1):102–110. DOI: [10.1097/HJH.0000000000002221](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002221)
16. Perez-Lloret S., Toblli J.E., Cardinali D.P., et al. Nocturnal hypertension defined by fixed cut-off limits is a better predictor of left ventricular hypertrophy than non-dipping. *Int. J. Cardiol.* 2008;127(3):387–389. DOI: [10.1016/j.ijcard.2007.04.027](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.04.027)
17. Cuspidi C., Sala C., Valerio C., et al. Nocturnal hypertension and organ damage in dippers and nondippers. *Am. J. Hypertens.* 2012;25(8):869–875. DOI: [10.1038/ajh.2012.49](https://doi.org/10.1038/ajh.2012.49)
18. Yi J.E., Shin J., Ihm S.H., et al. Not nondipping but nocturnal blood pressure predicts left ventricular hypertrophy in the essential hypertensive patients: the Korean Ambulatory Blood Pressure multicenter observational study. *J. Hypertens.* 2014;32(10):1999–2004. DOI: [10.1097/HJH.0000000000000272](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000272)
19. Mancia G., Facchetti R., Vanoli J., et al. Reproducibility of blood pressure phenotypes identified by office and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. Data from the PHYLLIS study. *Hypertens. Res.* 2022;45(10):1599–1608. DOI: [10.1038/s41440-022-00982-5](https://doi.org/10.1038/s41440-022-00982-5)

20. Böhm M., de la Sierra A., Mahfoud F., et al. Office measurement vs. ambulatory blood pressure monitoring: associations with mortality in patients with or without diabetes. *Eur. Heart J.* 2024;45(31):2851–2861. DOI: [10.1093/eurheartj/ehae337](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae337)
21. Cuspidi C., Meani S., Salerno M., et al. Reproducibility of nocturnal blood pressure fall in early phases of untreated essential hypertension: a prospective observational study. *J. Hum. Hypertens.* 2004;18(7):503–509. DOI: [10.1038/sj.jhh.1001681](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001681)
22. Pilz N., Narkiewicz K., Wolf J., et al. Blood pressure measurement and nocturnal dipping patterns are heavily affected by body posture through changes in hydrostatic pressure between the arm and the heart. *Hypertens. Res.* 2025;48(3):1144–1154. DOI: [10.1038/s41440-024-0205633](https://doi.org/10.1038/s41440-024-0205633)
23. Zhang D.Y., An D.W., Yu Y.L., et al.; International Database of Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring, European guideline targets, and cardiovascular outcomes: an individual patient data meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2025;46(30):2974–2987. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaf220](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf220)
24. Campbell R., McEvoy J.W. Observational data supporting ambulatory-monitored blood pressure treatment targets in 2024 ESC Guidelines. *Eur. Heart J.* 2025;46:2988–2990. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaf292](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf292)
25. Hjortkjaer H.Ø., Persson F., Theilade S., et al. Non-dipping and higher nocturnal blood pressure are associated with risk of mortality and development of kidney disease in type 1 diabetes. *J. Diabetes Complications.* 2022;36(9):108270. DOI: [10.1016/j.jdiacomp.2022.108270](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108270)
26. Liu J., Su X., Nie Y., et al. NARRAS investigators. Nocturnal blood pressure rather than night-to-day blood pressure ratio is related to arterial stiffening in untreated young and middle-aged adults with non-dipper hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2022;24(8):1044–1050. DOI: [10.1111/jch.14546](https://doi.org/10.1111/jch.14546)
27. Kario K., Hoshida S., Nagai M., et al. Sleep and cardiovascular outcomes in relation to nocturnal hypertension: the J-HOP Nocturnal Blood Pressure Study. *Hypertens. Res.* 2021;44(12):1589–1596. DOI: [10.1038/s41440-021-00709-y](https://doi.org/10.1038/s41440-021-00709-y)
28. Rhee M.Y., Kim J.S., Kim C.H., et al. Prevalence and characteristics of isolated nocturnal hypertension in the general population. *Korean J. Intern. Med.* 2021;36(5):1126–1133. DOI: [10.3904/kjim.2021.022](https://doi.org/10.3904/kjim.2021.022)
29. Salazar M.R., Espeche W.G., Balbin E., et al. Prevalence of isolated nocturnal hypertension according to 2018 European Society of Cardiology and European Society of Hypertension office blood pressure categories. *J. Hypertens.* 2020;38(3):434–440. DOI: [10.1097/HJH.0000000000002278](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002278)
30. Li Y., Wang J.G. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. *Hypertension.* 2013;61(2):278–283. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00217](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00217)
31. Omboni S., Mancinelli A., Rizzi F., Parati G.; TEMPLAR (TEleMonitoring of blood Pressure in Local phARmacies) Project Group. Telemonitoring of 24-Hour Blood Pressure in Local Pharmacies and Blood Pressure Control in the Community: The Templar Project. *Am. J. Hypertens.* 2019;32(7):629–639. DOI: [10.1093/ajh/hpz049](https://doi.org/10.1093/ajh/hpz049)
32. Huang J.F., Zhang D.Y., Sheng C.S., et al. Isolated nocturnal hypertension in relation to host and environmental factors and clock genes. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2022;24(10):1255–1262. DOI: [10.1111/jch.14532](https://doi.org/10.1111/jch.14532)
33. Cuspidi C., Sala C., Tadic M., Grassi G. When office blood pressure is not enough: the case of masked hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2019;32(3):225–233. DOI: [10.1093/ajh/hpy183](https://doi.org/10.1093/ajh/hpy183)
34. Penmatsa K.R., Biyani M., Gupta A. Masked Hypertension: Lessons for the Future. *Ulster Med. J.* 2020;89(2):77–82. EDN: [QFHFFB](https://doi.org/10.1093/ajh/hpy183)
35. Unger T., Borghi C., Charchar F., et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334–1357. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026)
36. Lin H.J., Wang T.D., Yu-Chih Chen M., et al. 2020 Consensus Statement of the Taiwan Hypertension Society and the Taiwan Society of Cardiology on Home Blood Pressure Monitoring for the Management of Arterial Hypertension. *Acta Cardiol. Sin.* 2020;36(6):537–561. DOI: [10.6515/ACS.202011.36\(6\).20201106A](https://doi.org/10.6515/ACS.202011.36(6).20201106A)
37. Fan H.Q., Li Y., Thijs L., et al.; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J. Hypertens.* 2010;28(10):2036–2045. DOI: [10.1097/HJH.0b013e32833b49fe](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833b49fe)
38. Fujiwara T., Hoshida S., Kanegae H., Kario K. Cardiovascular event risks associated with masked nocturnal hypertension defined by home blood pressure monitoring in the J-HOP Nocturnal Blood Pressure Study. *Hypertension.* 2020;76(1):259–266. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14790](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14790)
39. Abdalla M., Goldsmith J., Muntner P., et al. Is Isolated Nocturnal Hypertension a Reproducible Phenotype? *Am. J. Hypertens.* 2016;29(1):33–38. DOI: [10.1093/ajh/hpv058](https://doi.org/10.1093/ajh/hpv058)
40. Cuspidi C., Sala C., Valerio C., et al. Nocturnal blood pressure in untreated essential hypertensives. *Blood Press.* 2011;20(6):335–341. DOI: [10.3109/08037051.2011.587280](https://doi.org/10.3109/08037051.2011.587280)
41. Eşer İ., Khorshid L., Güneş U.Y., Demir Y. The effect of different body positions on blood pressure. *J. Clin. Nurs.* 2007;16(1):137–140. DOI: [10.1111/j.1365-2702.2005.01494.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2005.01494.x)
42. Протасов К.В., Федоришина О.В., Галсанова С.Н. и др. Изменения уровня и внутривизитная вариабельность офисного артериального давления в нестандартных условиях измерения у пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2026;32(1):85–96. DOI: [10.18705/1607-419X-2025-2560](https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2560) EDN: [LCUDRD](https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2560)
43. Protasov K.V., Fedorishina O.V., Galsanova S.N., et al. Changes in the level and intra-visit variability of office blood pressure under non-standard measurement conditions in patients with hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya. (Arterial Hypertension).* 2026;32(1):85–96. (In Russ.) DOI: [10.18705/1607-419X-2025-2560](https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2560) EDN: [LCUDRD](https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2560)
44. T-M W., Lu L.C., Ye X.L., et al. Impact of postures on blood pressure in healthy subjects. *Acta Clin. Belg.* 2008;63(6):376–380. DOI: [10.1179/acb.2008.078](https://doi.org/10.1179/acb.2008.078)
45. Lu L.C., Wei T.M., Li S., et al. Differences in blood pressure readings between supine and sitting positions in hypertensive patients. *Acta Cardiol.* 2008;63(6):707–711. DOI: [10.2143/AC.63.6.2033387](https://doi.org/10.2143/AC.63.6.2033387)
46. Baik I., Kim N.H., Kim S.H., Shin C. Association of blood pressure measurements in sitting, supine, and standing positions with the 10-year risk of mortality in Korean adults. *Epidemiol. Health.* 2023;45:e2023055. DOI: [10.4178/epih.e2023055](https://doi.org/10.4178/epih.e2023055)
47. Timmis A., Vardas P., Townsend N., et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur. Heart J.* 2022;43(8):716–799. DOI: [10.1093/eurheartj/ehab892](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892)
48. Kario K., Hoshida S., Kabutoya T., et al. Impact of vascular biomarkers and supine hypertension on cardiovascular outcomes in hypertensive patients: first results from the Cardiovascular Prognostic COUPLING Study in Japan. *Hypertens. Res.* 2025;48(2):693–701. DOI: [10.1038/s41440-024-01922-1](https://doi.org/10.1038/s41440-024-01922-1)
49. Giao D.M., Col H., Larbi Kwabong F., et al. Supine Blood Pressure and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality. *JAMA Cardiol.* 2025;10(3):265–275. DOI: [10.1001/jamacardio.2024.5213](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.5213)
50. Nolde J.M., Kiuchi M.G., Carnagarin R., et al. Supine blood pressure-A clinically relevant determinant of vascular target organ damage in hypertensive patients. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2021;23(1):44–52. DOI: [10.1111/jch.14114](https://doi.org/10.1111/jch.14114)
51. Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Симонян А.А. и др. Артериальная гипертония в Арктике: роль стресса и вегетативной дисфункции, гендерные различия. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2024;39(1):83–93. DOI: [10.29001/2073-8552-2024-39-1-83-93](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-83-93) EDN: [BDTPVJ](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-83-93)
52. Vetoshkin A.S., Shurkevich N.P., Simonyan A.A., et al. Arterial hypertension in the Arctic: the role of stress and autonomic dysfunction, gender differences. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2024;39(1):83–93. (In Russ.) DOI: [10.29001/2073-8552-2024-39-1-83-93](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-83-93) EDN: [BDTPVJ](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-83-93)

Информация о вкладе авторов

Мордовин В.Ф. – написание текста рукописи, анализ данных; Шаракшанова А.С. – редактирование текста, сбор данных, анализ данных; Зюбанова И.В. – сбор данных, анализ данных. Манукян М.А. – сбор данных, анализ данных; Личикаки В.А. – сбор данных, анализ данных; Хунхинова С.А. – статистическая обработка данных; Попова А.А. – сбор данных, анализ данных; Долгушин А.С. – сбор данных, анализ данных; Фальковская А.Ю. – критический обзор, утверждение текста рукописи, научное редактирование.

Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2238-4573>.

Шаракшанова Аяна Чингизовна, аспирант, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: ach@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0009-0008-1291-0809>.

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: ziv@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6995-9875>.

Манукян Мушег Айкович, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3577-1895>.

Личикаки Валерия Анатольевна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: manankovalera@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4066-869X>.

Хунхинова Симжит Андреевна, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: hsa@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5000-4216>.

Вторушина Анастасия Анатольевна, аспирант, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: nastusa@mail.2000.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1192-0489>.

Долгушин Артем Сергеевич, лаборант, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, Томск, Россия, e-mail: dolgushin.as@ssmu.ru; <http://orcid.org/0009-0004-9989-5613>.

Фальковская Алла Юрьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

Поступила 10.02.2026;
рецензия получена 28.04.2026;
принята к публикации 03.06.2026.

Information on author contributions

Mordovin V. F. – writing the manuscript, data analysis; Sharakshanova A. C. – editing the text, data collection and analysis; Zyubanova I.V. – data collection and analysis; Manukyan M.A. – data collection and analysis; Lichikaki V.A. – data collection and analysis. Khunkhinova S.A. – statistical processing of data; Popova A.A. – data collection and analysis; Dolgushin A.S. – data collection and analysis; Falkovskaya A.Yu. – critical review, approval of the manuscript, scientific editing.

All authors have read, approved the final version and expressed their consent to submit it for consideration to the journal, and also approved the corrected version.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Viktor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2238-4573>.

Ajana Ch. Sharakshanova, Research Assistant, Hypertension department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: ach@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0009-0008-1291-0809>.

Irina V. Zyubanova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: zyubanovaiv@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6995-9875>.

Musheg A. Manukyan, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3577-1895>.

Valeria A. Lichikaki, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: manankovalera@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4066-869X>.

Simzhit A. Khunkhinova, Graduate Student, Junior Research Scientist, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: hsa@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5000-4216>.

Anastasia A. Popova, Graduate Student, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: nastusa@mail.2000.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1192-0489>.

Artem S. Dolgushin, Laboratory Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course in Therapy of the Pediatric Faculty, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: dolgushin.as@ssmu.ru; <http://orcid.org/0009-0004-9989-5613>.

Alla Yu. Falkovskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

Received 10.02.2026;
review received 28.04.2026;
accepted for publication 03.06.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-45-52>
УДК 616.132.2-053.2-071-085(048.8)

Миокардиальные мостики у детей: диагностические методы и терапевтические подходы (обзор литературы)

Джаффарова О.Ю., Созинова Т.А., Свинцова Л.И., Картофелева Е.О., Якимова Е.В.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. Миокардиальные мостики (ММ) представляют собой врожденную аномалию коронарных артерий (КА), при которой сегмент сосуда проходит интрамурально. Широкое внедрение мультиспиральной компьютерной томографии-коронарографии (МСКТ-КАГ) привело к росту выявляемости ММ в педиатрической практике, однако отсутствие единых диагностических критериев и протоколов ведения создает клиническую неопределенность.

Цель обзора: систематизация современных данных о распространенности, патофизиологии, клинической значимости, диагностике и лечении ММ у детей.

Материал и методы. Проведен анализ литературы по базам данных PubMed, eLibrary за период 1997–2025 гг. с использованием ключевых слов: миокардиальные мостики, дети, коронарные артерии, ишемия миокарда, мультиспиральная компьютерная томография-коронарография.

Результаты и обсуждение. Распространенность ММ варьирует от 0,5–16% при КАГ до 22,5–35% при МСКТ-КАГ. Наиболее частая локализация – левая передняя нисходящая артерия (ЛПНА) и ее диагональные ветви. Патофизиологической основой ишемии является динамическая систолическая компрессия, усугубляющаяся при тахикардии. Клинические проявления варьируют от бессимптомного течения до жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти. Диагностический алгоритм включает анатомическую визуализацию (МСКТ-КАГ) и функциональную оценку (стресс-тесты, внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ)). Терапией первой линии являются β -адреноблокаторы; при их неэффективности показана хирургическая миотомия.

Заключение. При лечении ММ у детей требуется дифференцированный двухэтапный подход, включающий анатомическую визуализацию с последующей функциональной оценкой. Необходима разработка стратификации риска и клинических рекомендаций на основе проспективных исследований в педиатрической популяции.

Ключевые слова:	миокардиальные мостики; дети, коронарные артерии; ишемия миокарда; мультиспиральная компьютерная томография-коронарография; β -адреноблокаторы; внезапная сердечная смерть.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Для цитирования:	Джаффарова О.Ю., Созинова Т.А., Свинцова Л.И., Картофелева Е.О., Якимова Е.В. Миокардиальные мостики у детей: диагностические методы и терапевтические подходы (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):45–52. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-45-52

Myocardial bridges in children: diagnostic methods and therapeutic approaches (literature review)

Dzhaffarova O.Yu., Sozinova T.A., Svintsova L.I., Kartofeleva E.O., Yakimova E.V.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
(Cardiology Research Institute, TNRMС), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Myocardial bridges (MBs) are a congenital anomaly of the coronary arteries (CAs) in which a vascular segment runs intramurally. The widespread implementation of multislice computed tomography angiography (MSCT-CAG) has led to an increase in the detection of MBs in pediatric practice; however, the absence of uniform diagnostic criteria and management protocols creates clinical uncertainty.

Aim: To systematize current data on the prevalence, pathophysiology, clinical significance, diagnosis, and treatment of myocardial bridges in children.

Methods. A literature review was conducted using PubMed and eLibrary databases for the period 1997–2025 with keywords: myocardial bridging, children, coronary arteries, myocardial ischemia, MSCT coronary angiography.

Results. The prevalence of MBs varies from 0.5–16% with coronary angiography to 22.5–35% with MSCT. The most common localization is the left anterior descending artery and its diagonal branches. The pathophysiological basis of ischemia is dynamic systolic compression, exacerbated by tachycardia. Clinical manifestations range from asymptomatic progression to life-threatening arrhythmias and sudden death. The diagnostic algorithm includes anatomical imaging (MSCT-CAG) and functional assessment (stress tests, intravascular ultrasound (IVUS)). First-line therapy consists of β -blockers; surgical myotomy is indicated in refractory cases.

Conclusion. MBs in children require a differentiated approach that includes anatomical imaging followed by functional assessment. Risk stratification strategies and evidence-based clinical guidelines derived from prospective studies in the pediatric population are needed.

Keywords:	myocardial bridging; children; coronary arteries; myocardial ischemia; MSCT coronary angiography; β -blockers; sudden cardiac death.
Funding:	the study was conducted without financial support from grants, public, non-profit, or commercial organizations or entities.
For citation:	Dzhaffarova O.Yu., Sozinova T.A., Svintsova L.I., Kartofeleva E.O., Yakimova E.V. Myocardial bridges in children: diagnostic methods and therapeutic approaches (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):45–52. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-45-52

Актуальность

Изучение миокардиальных мостиков (ММ) прошло долгий путь от описания редкой анатомической вариации, считавшейся гемодинамически незначимой, до признания их потенциальной роли в развитии ишемии миокарда [1–3]. В педиатрической практике интерес к этой аномалии резко возрос в последние два десятилетия, что связано с такими ключевыми факторами, как, во-первых, с накоплением данных о связи ММ с опасными клиническими исходами, включая внезапную сердечную смерть у детей и подростков [4–6]; во-вторых, с широким внедрением высокоразрешающих неинвазивных методов визуализации (мультиспиральная компьютерная томография-коронарография (МСКТ-КАГ)), которые позволяют диагностировать ММ с высокой частотой [7, 8]. При этом в педиатрической практике до сих пор отсутствуют общепринятые диагностические критерии и протоколы ведения, что заставляет клиницистов применять подходы, разработанные для взрослых [9]. Данное противоречие между возрастающей частотой выявления ММ и неопределенностью в тактике ведения определяет актуальность данного литературного обзора.

Цель: систематизация современных представлений о диагностике и лечении ММ у детей.

Истоки изучения миокардиальных мостиков берут начало у первооснователя термина «ММ» и «туннельная артерия» Генриха Реймана в 1737 г. [1]. В 1920 г. Grainicianu A. охарактеризовал морфологические особенности ММ, а их полное описание было дано Geiringer E. в 1951 г. на основании 100 посмертных исследований, среди которых ММ были обнаружены в 23 случаях [1]. В 1960 г. Portmannand W. и Iwig J. с использованием КАГ подробно описали компрессию передней межжелудочковой артерии во время систолы, приводящей к транзиторной окклюзии артерии. Результаты их исследования впервые выявили причину ишемии миокарда у пациентов с ММ при отсутствии атеросклероза коронарных артерий (КА) и иной кардиальной патологии, благодаря чему в значительной степени возрос интерес к изучению данной проблемы. [2, 3].

Эпидемиология

Данные о распространенности ММ существенно различаются в зависимости от характеристик выборки и от

использованного метода диагностики. Наиболее часто изучаемыми методами определения распространенности ММ являются КАГ, МСКТ-КАГ и аутопсийные исследования. Средняя распространенность ММ в популяции составляет около 25%. Диагональные ветви левой передней нисходящей артерии (ЛПНА) и ветвь огибающей артерии могут вовлекаться в 18 и 40% случаев соответственно. Иногда КА может лежать очень глубоко в межжелудочковой перегородке, достигая субэндокардиального слоя правого желудочка [9]. Наибольшая частота выявления наблюдается в аутопсийных исследованиях – в среднем 33% (диапазон – 15–85%). При КАГ распространенность ММ колеблется в пределах менее 5% (0,5–16%), а при МСКТ-КАГ – от 22,5 до 35% [7, 8, 10]. Учитывая высокую частоту ММ, выявляемых при аутопсии, МСКТ-КАГ считается более чувствительным методом по сравнению с КАГ для прижизненной диагностики [7].

Типы (классификация)

Следует отметить, что ММ не имеют единого типа, но могут быть разной длины и глубины, а также могут встречаться в разном количестве на разных коронарных ветвях. Типичный ММ имеет глубину 1–10 мм и длину 10–30 мм [7]. ММ обнаруживаются преимущественно в левой передней нисходящей артерии (ЛПНА) в ее проксимальной или средней трети. По данным МСКТ-КАГ, Kopen E., et al. различают 3 анатомических паттерна внутримышечных сегментов в зависимости от глубины: поверхностный (1–2 мм миокарда), глубокий (> 2 мм миокарда) мостик и правожелудочковый тип [11]. Это различие имеет клиническое значение, поскольку глубина пропорциональна сжатию, оказываемому в систолу: поверхностные мостики, как правило, бессимптомны [11]. Ferreira A.G. Jr., et al. предположили, что функциональное значение ММ зависит от их глубины [12]. Эта гипотеза была подтверждена наблюдением Morales A.R., et al., которые установили, что глубокое внутримышечное расположение ЛПНА было связано с внезапной сердечной смертью у 13 из 22 пациентов с ишемическими изменениями миокарда, причем шесть из этих пациентов умерли внезапно во время физической нагрузки [13].

Schwarz E.R., et al. предложили следующую клинико-ангиографическую классификацию ММ при отсутствии сопутствующего гемодинамически значимого атеросклероза КА: тип А – наличие клинических симптомов при отсутствии объективных признаков ишемии миокарда; тип В – наличие клинических симптомов и объективных признаков ишемии по данным неинвазивного стресс-теста; тип С – наличие клинических симптомов и объективно выявленное нарушение коронарной гемодинамики [14]. Наблюдение в течение 5 лет, основанное на этой классификации, показало, что типы В и С хорошо реагировали на β -блокаторы или антагонисты кальциевых каналов. Пациентам типа С, устойчивым к медицинской терапии, проводилось стентирование ММ [14].

В морфометрическом исследовании Lujunovic A., et al. средняя длина ММ составила $14,64 \pm 9,03$ мм, а средняя толщина – $1,23 \pm 1,32$ мм. Авторами также был рассчитан мышечный индекс (myocardial bridge muscle index – MMI), представляющий собой произведение длины и толщины мостика, что позволяет комплексно оценить его анатомическую выраженность. Значение мышечного индекса ММ варьировалось от 1,17 до 110,48 мм и составило в среднем $23,07 \pm 30,30$ мм [15]. Имеются сообщения о наличии

двойных и тройных мостиков [16]. Длина ММ в различных исследованиях варьирует в широком диапазоне – от 3,44 до 39,10 мм [15, 17]. В исследованиях обнаруживают как очень тонкие ММ (0,33 мм), так и более толстые (до 5,68 мм). Поскольку длина положительно коррелирует с толщиной, общепринятым является мнение, что чем длиннее мостик, тем он, как правило, толще [15, 18].

Анатомия и патофизиология

В норме КА располагаются под эпикардом и окружены рыхлой соединительной тканью, что обеспечивает непрерывность кровотока в течение всего цикла сердечной деятельности. ММ представляет врожденную вариацию КА, при которой часть эпикардиальной КА (чаще всего средний сегмент ЛПНА) проходит интрамурально. В основе развития мышечных дефектов, по современным представлениям, лежит моногенная мутация белка сердечной мышцы MYH6, которая способна вызвать избыточную пролиферацию некоторых участков миокарда. Не исключена также роль общих этиологических факторов, острых инфекций, перенесенных матерью до 10-й нед. беременности, и вредных привычек [4]. При этом патофизиологический механизм не ограничивается лишь механическим сдавлением. Важную роль играют сопутствующая эндотелиальная дисфункция, нарушение коронарной резервной функции и феномен замедленного кровотока. Эти факторы ассоциированы с повышением адренергического тонуса и частоты сердечных сокращений (ЧСС), что объясняет появление или усугубление депрессии сегмента ST при физической нагрузке [2, 5].

Принято считать, что ММ формируются в эмбриональном периоде одновременно с формированием КА из исходной капиллярной сети. При этом существует мнение, что ММ – это не просто анатомическая вариация, а дефект резорбции мышечной ткани, окружающей артерии, которая в норме должна стать эпикардиальной [19, 20]. Peralta C.F., et al. подчеркнули, что, несмотря на врожденный характер, связанные с ММ симптомы чаще возникают в более старшем возрасте, что подтверждают исследования у детей и подростков, остающиеся ограниченными описаниями отдельных случаев и небольшими сериями наблюдений [20, 21].

Аутопсийное исследование, проведенное Loukas M., et al., показало, что наиболее частая локализация ММ была следующей: ЛПНА – в 43,2% случаев; в диагональных ветвях ЛПНА – в 17,2% случаев, в задней нисходящей артерии – в 2,4% случаев [22]. Эти данные согласуются с результатами других исследований, подтверждающих, что ЛПНА является наиболее частой локализацией ММ, диагональные ветви ЛПНА занимают второе место по частоте, а задняя нисходящая артерия – третье [22, 23]. Более того, расположение ММ тесно связано с типом доминирования КА, что позволяет предположить наличие определенной закономерности их развития [24]. Необходимо отметить, что в отличие от классического фиксированного атеросклеротического стеноза, ММ создает динамическую компрессию, варьирующую в зависимости от сердечного цикла, ЧСС и симпатического тонуса [2, 25]. Повышенный симпатический тонус увеличивает ЧСС, уменьшая время диастолической перфузии, и может способствовать большему сужению коронарных сосудов. Кроме того, повышенная сила сокращения в области ММ задерживает расслабление в раннюю диастолическую фазу, что еще больше ухудшает кровоток. Поскольку

большая часть кровоснабжения миокарда осуществляется в диастолу, значимость систолической компрессии долгое время оспаривалась. Однако постоянное преходящее сужение просвета артерии во время систолы приводит к значительному уменьшению скорости коронарного кровотока. Во время нагрузки увеличение силы и ЧСС, с одной стороны, усиливает компрессию интрамурального сегмента, а с другой, — сокращает относительное время диастолы, что в совокупности увеличивает вероятность возникновения ишемии [5, 25]. Укорочение диастолы при тахикардии также способствует нарушению диастолического кровотока в КА с ММ [25]. Возникновение ишемических симптомов у пациента с ММ определяется длиной и толщиной покрывающего участка миокарда и, соответственно, тяжестью систолической компрессии артерии. Небольшие ММ длиной до 1–2 см и толщиной менее 0,5 см, как правило, не препятствуют непрерывному кровотоку и не имеют клинических проявлений [26, 27]. В случае большей выраженности (протяженность — 2 см и более, толщина — более 0,5 см) эти мышечные перепоны приобретают клиническое значение [27, 28].

По мнению некоторых авторов, причиной развития острого коронарного синдрома у пациентов с ММ является нарушение целостности интимы КА и эндотелиальная дисфункция, возникающие вследствие повторяющейся экстравазальной компрессии и деформации КА [25]. Ishii T., et al. также подчеркивают роль повторяющейся механической компрессии в развитии эндотелиальной дисфункции и атеросклеротических изменений сегмента артерии проксимальнее мостика [25]. Таким образом, патофизиология ММ требует дальнейшего изучения с помощью новых диагностических методов.

Клинические проявления

Клинические проявления интрамурального хода КА варьируют от бессимптомных до сердцебиения, дискомфорта в груди, обморока, острого инфаркта миокарда и внезапной смерти [2, 5, 21, 29]. Данная патология может вызывать стенокардиоподобную боль в груди, коронарный спазм, ишемию миокарда, острый коронарный синдром, дисфункцию левого желудочка, аритмии (наджелудочковые и желудочковые), атриовентрикулярную блокаду, вызванную физической нагрузкой, транзиторную желудочковую дисфункцию и даже внезапную сердечную смерть [28, 30, 31].

Обычно симптомы, связанные с ММ, проявляются во взрослом возрасте, однако у детей они могут манифестировать раньше при наличии таких факторов риска, как гипертония, диабет и гиперлипидемия, а также на фоне интенсивных занятий спортом. Существует ли положительная корреляция между тяжестью симптомов и степенью компрессии КА, окончательно не выяснено. Симптомы, связанные с ММ в детском и подростковом возрасте, также остаются недостаточно изученными. Имеются данные о развитии атеросклероза у детей, в том числе на фоне ММ [32]. Эти данные свидетельствуют о необходимости раннего выявления и внимательного отношения к ММ.

На практике существует значительная диагностическая проблема, связанная с установлением происхождения симптомов у пациента с ММ: являются ли они 1) непосредственно связанными с аномалией, 2) косвенно связанными с коронарным вазоспазмом, 3) связанными

с атеросклеротической ишемической болезнью сердца, 4) вообще клинически не связанными с ММ [2, 33].

В исследовании Nishikii-Tachibana M., et al. изучалась связь желудочковых аритмий с физической нагрузкой, а также удлинение интервала QT в покое и после нагрузки у пациентов с ММ. Было диагностировано увеличение частоты желудочковых экстрасистол, вызванных физической нагрузкой, и неустойчивых желудочковых тахикардий у пациентов с ММ по сравнению с контрольной группой. Физические упражнения значимо увеличивали интервал QT у пациентов с ММ, и это удлинение было наиболее выражено у пациентов с ММ, у которых развивалась желудочковая тахикардия при нагрузке [34, 35]. Cutler D., et al. представили случай молодого пациента с двумя эпизодами спонтанной желудочковой фибрилляции и электрокардиографическими признаками ишемии, у которого единственной первичной аномалией при обширном обследовании был протяженный ММ ЛПНА, вызывающий систолическую компрессию [30].

Brancato F., et al. подчеркивают, что ММ у детей могут быть клинически значимыми даже при отсутствии другой кардиальной патологии. В связи с этим данная аномалия должна рассматриваться в рамках дифференциальной диагностики у детей с болями в груди, возникающими при физической нагрузке, а также у пациентов с нарушениями ритма сердца неясного генеза [31].

Серия из шести молодых пациентов, представленная Kiess A., et al., является одной из крупнейших на сегодняшний день, посвященных симптомным ММ у детей с различными сопутствующими заболеваниями сердца [34]. Все пациенты обращались с признаками ишемии миокарда, и при последующей КАГ у них был выявлен ММ ЛПНА. Всем пациентам была начата терапия β -блокаторами для снижения ЧСС и сократимости миокарда, а также для пролонгирования диастолы и улучшения коронарного кровотока. Двое пациентов подверглись хирургическому лечению в связи с рецидивирующей тяжелой ишемией, в одном случае — после эпизода внезапной сердечной смерти [34].

Диагностика

Диагностика ММ состоит из 2 компонентов: анатомической диагностики и физиологической оценки. Наиболее распространенными методами анатомической визуализации ММ является КАГ, позволяющая визуализировать до 6% случаев ММ, и МСКТ-КАГ, по результатам которой частота выявления интрамиокардиального хода КА достигает 19–23% [7, 8, 10]. Продемонстрировано, что МСКТ-КАГ является диагностическим инструментом, который может быть рассмотрен на первом этапе обследования у детей, нуждающихся в дифференциальной диагностике ММ. [36]. Метод позволяет неинвазивно визуализировать КА, миокард и взаимосвязь между этими структурами. Проведение других инвазивных вмешательств целесообразно в случаях выраженной обструкции и при необходимости принятия решения о хирургическом лечении [7].

Частота выявления ММ при инвазивной коронарографии, согласно литературным данным, составляет от 0,5% до 16%, тогда как при использовании МСКТ-КАГ этот показатель достигает 22,5–35% [7, 8, 10]. С момента первой ангиографической визуализации развитие новых диагностических методов, таких как МСКТ-КАГ, внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), внутри-

коронарная доплерография и измерение фракционного резерва кровотока (ФРК), позволило более полно проанализировать анатомические и гемодинамические последствия систолического сжатия [7].

Пациентам с высокой степенью подозрения на ММ проводится МСКТ-КАГ, которая очень чувствительна в анатомической диагностике. Она предоставляет важные анатомические детали по длине и глубине мостика, но не дает информации о его функциональном значении [7].

ВСУЗИ стало «золотым стандартом» в катетеризационной лаборатории с уровнем обнаружения ММ 20–25%; характерной находкой является симптом «полумесца» – рентгенопрозрачная тень вышележащей мышцы [37]. Все поражения, выявленные при ВСУЗИ, исследуются с помощью ФРК и доплеровского зондирования. ФРК является стандартом для оценки статической обструкции; однако он может быть нечувствительным при динамической обструкции, такой как при наличии ММ. Из-за ограничений по размеру оборудования современные стандартные методы исследования (ВСУЗИ, ФРК) сложно применять у маленьких детей [9, 32]. По опыту Bishnoi A.K., et al., которые проводили это исследование у детей весом более 25 кг в течение 10 лет, всем пациентам с ММ, у которых на фоне медикаментозного лечения сохранялись симптомы и при инвазивных исследованиях, выявлялись значимые нарушения гемодинамики, было рекомендовано хирургическое вмешательство [9, 32].

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) также может предоставить анатомическую информацию и используется для обследования пациентов с ММ в условиях гипертрофической кардиомиопатии. Тем не менее, ее повседневное использование ограничено техническими проблемами и недостаточным пространственным разрешением для детальной визуализации ММ [34]. Перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ) часто проводится у пациентов с кардиалгиями для оценки ишемии, связанной с ММ. Исследование может быть выполнено с использованием различных методов визуализации и стресс-протоколов [38, 39]. В клинической практике применяются два основных метода визуализации: однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с радиофармпрепаратами (РФП) на основе технеция-99m и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с РФП. ПЭТ обеспечивает более высокое пространственное разрешение, встроенную коррекцию затухания и возможность количественной оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва, что особенно ценно при динамическом характере обструкции, свойственном ММ.

Для провокации ишемии используются два типа нагрузочных протоколов. Физическая нагрузка (велозргометрия или тредмил) является предпочтительным методом, позволяющим одновременно оценить толерантность к нагрузке, гемодинамический ответ и электрокардиографические изменения. Фармакологическая нагрузка применяется при невозможности выполнения физической нагрузки и включает: вазодилататоры (аденозин, дипиридамо), создающие неоднородность кровотока за счет расширения интактных артерий, и добутамин, увеличивающий потребность миокарда в кислороде за счет положительного инотропного и хронотропного действия [39].

В дополнение к анатомической диагностике физиологическая или функциональная оценка ММ имеет важное значение для подтверждения клинической значимости. В клинической практике для диагностики ишемических нарушений используются нагрузочные пробы, в частности, велозргометрия и тредмил-тест. Вместе с тем важно указать, что выявление ишемии под контролем электрокардиографии (ЭКГ) имеет ограничения, обусловленные относительно низкой чувствительностью (45–68%) и специфичностью (50–90%) исследования, даже в случае проведения полноценного и качественного стресс-теста [40, 41]. Стандартная электрокардиограмма в покое редко показывает аномалии у бессимптомных пациентов, однако нарушения процессов реполяризации могут наблюдаться во время суточного мониторингирования ЭКГ (СМ ЭКГ), что подразумевает включение этого метода в диагностический алгоритм [34]. Стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) может быть полезна при оценке гемодинамической значимости ММ, однако в практике взрослой кардиологии показала низкую чувствительность в связи с динамическим характером ишемии при данной патологии [31]. В то же время применение Speckle-tracking эхокардиографии (ST-ЭхоКГ) продемонстрировало более низкие показатели продольной деформации у пациентов с гемодинамически значимыми ММ при физической нагрузке по сравнению с контрольными группами [37, 42].

Сравнительная характеристика основных методов диагностики ММ у детей приведена в таблице.

Тактика лечения

На сегодняшний день не существует рекомендации сердечно-сосудистых сообществ по диагностике или лечению ММ. В литературе отсутствуют данные рандомизированных клинических исследований в отношении вариантов медикаментозной терапии. Медикаментозное лечение необходимо рассматривать как первоначальную

Таблица. Сравнительная характеристика основных методов диагностики миокардиальных мостиков у детей

Table. Comparative characteristics of main methods for diagnosing MBs in children

Метод	Основное назначение	Преимущества	Недостатки / ограничения в педиатрии
КТ-КАГ	Анатомическая визуализация, определение глубины и длины ММ	Высокая чувствительность, неинвазивность, быстрота	Лучевая нагрузка, не дает функциональной оценки
Коронарная ангиография	Визуализация систолической компрессии «эффект молота»	«Золотой стандарт» визуализации просвета сосуда	Инвазивность, более низкая чувствительность
ВСУЗИ, ФРК	Оценка гемодинамической значимости стеноза	Высокая точность оценки степени обструкции степени обструкции	Строго инвазивны, технически сложны у детей < 25 кг
Стресс-ЭхоКГ	Выявление индуцированной ишемии, оценка региональной функции	Неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки	Низкая чувствительность при динамической обструкции
Перфузионная сцинтиграфия миокарда	Выявление индуцированной ишемии	Высокая диагностическая точность для выявления ишемии	Лучевая нагрузка, ограниченная доступность

терапевтическую стратегию. Следует делать акцент на тщательном клиническом наблюдении и модификации факторов риска. Основная цель медикаментозного лечения прежде всего направлена на устранение потенциальных триггеров и гемодинамических нарушений, усугубляющих эффект ММ, таких как гипертония / гипертрофия, учащенное сердцебиение, сокращение диастолического периода коронарного наполнения, а также избыточная сократимость и компрессия КА [2]. Соответственно, терапией первой линией являются β -блокаторы вследствие их отрицательного хронотропного и инотропного действия, а также снижения симпатической активности, вызванной физической нагрузкой или стрессом [2, 7]. За счет снижения пиковой ЧСС при нагрузке препараты этой группы уменьшают компрессию и увеличивают время диастолического наполнения КА. Блокаторы кальциевых каналов также могут обеспечить дополнительную эффективность за счет снижения сопутствующего вазоспазма. Ивабрадин, снижающий ЧСС за счет специфического ингибирования ионных каналов If, может рассматриваться в качестве замены или в комбинации с более низкой дозой β -блокаторов и антагонистов кальция [2]. Важно отметить, что использование нитратов может, наоборот, усиливать систолическую компрессию ММ, что приводит к усилению симптомов [34].

Gowd B.M., et al., обследовав 35 пациентов с ММ, регламентируют придерживаться индивидуального подхода в отношении пациентов, ведущих активный образ жизни. Терапию β -блокаторами следует рассматривать в качестве стартовой. Оперативное лечение должно быть ограничено теми пациентами, у кого сохраняются симптомы, несмотря на терапию β -блокаторами. При этом не существует достаточных доказательств того, что у бессимптомных пациентов без клинических признаков ишемии следует ограничивать физическую активность [29]. Поскольку ММ являются анатомической аномалией с функциональным нарушением резерва коронарного кровотока, медикаментозное лечение в основном является паллиативным, и прекращение терапии часто приводит к рецидивированию симптомов.

В случаях неэффективности фармакотерапии рассматривается вопрос о хирургическом лечении (чрескожное коронарное вмешательство (стентирование данного сегмента артерии), аортокоронарное шунтирование или миотомия ММ). Выбор метода хирургического лечения сложен, так как при установке стента есть риск развития перелома стента, а также рестеноз из-за сохраняющейся мышечной компрессии, при шунтировании существует риск закрытия шунта.

Хирургическое лечение в виде снятия крыши (миотомия) является наиболее оптимальной анатомической коррекцией, которая уменьшает или устраняет симптомы, увеличивая коронарный кровоток, в том числе у педиатрических пациентов [40]. Maeda K., et al. сообщили о крупнейшей на сегодняшний день серии случаев хирургического лечения ММ у детей. В своей серии они прооперировали 14 детей (в возрасте от 11 до 20 лет); у 13 из их 14 пациентов наблюдались ишемические симптомы, резистентные к медикаментозному лечению, один пациент был асимптомен до эпизода остановки кровообращения (внезапной смерти) во время физической нагрузки. Гемодинамическая оценка с использованием добутина подтвердила физиологическую значимость ММ. У всех пациентов операция по снятию крыши ММ была проведена

в условиях искусственного кровообращения. Отсутствие симптомов было подтверждено у всех пациентов при последующем наблюдении [43].

Опыт наблюдения и лечения педиатрических пациентов с ММ также был продемонстрирован Техасской клиникой. У 15 из 39 пациентов (38%) были выявлены гемодинамически значимые ММ. Хирургическое лечение – миотомия ($n=11$) и коронарное шунтирование ($n=1$) оказалось безопасным и эффективным, оно позволило пациентам вернуться к обычному образу жизни без ограничений [44].

Заключение

ММ представляют собой наиболее частую врожденную аномалию КА. Совершенствование методов неинвазивной визуализации, в первую очередь МСКТ-КАГ, закономерно приводит к увеличению частоты их выявления в педиатрической практике, где они в большинстве случаев носят характер случайной находки. Несмотря на часто бессимптомное течение, накопленные данные убедительно свидетельствуют о том, что глубокие и протяженные ММ могут быть причиной клинически значимой ишемии миокарда, жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти, особенно на фоне физической нагрузки.

Ключевой проблемой на сегодняшний день является отсутствие единых диагностических критериев и основанных на доказательствах клинических рекомендаций по ведению детей с ММ. Диагностический алгоритм должен носить двухэтапный характер, включая первоначальную анатомическую визуализацию (МСКТ-КАГ) с последующей оценкой функциональной значимости с помощью стресс-тестов. Терапевтическая тактика требует индивидуального подхода: бессимптомные пациенты нуждаются в наблюдении, тогда как лечение симптомных пациентов следует начинать с медикаментозной терапии (β -блокаторы), рассматривая хирургическую миотомию как эффективный метод при ее неэффективности.

Дальнейшее изучение ММ у детей является актуальным и перспективным направлением. Во-первых, требуется разработка стратификации риска на основе проспективных исследований для выявления прогностических критериев, позволяющих выделить среди детей с бессимптомными ММ группу повышенного риска. Во-вторых, необходима оценка эффективности терапии через рандомизированные клинические исследования, сравнивающие различные схемы медикаментозного лечения в педиатрической популяции. В-третьих, актуальным является накопление данных о долгосрочном прогнозе как при консервативном ведении, так и после хирургической коррекции в детском возрасте. Учитывая высокую значимость физических нагрузок для развития ребенка, требуется разработка научно обоснованных рекомендаций по допуску к занятиям спортом для детей и подростков с ММ.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Коротаев Д.А. Миокардиальные мостики: современное состояние проблемы. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2012;16(1):85–89. DOI: [10.21688/1681-3472-2012-1-85-89](https://doi.org/10.21688/1681-3472-2012-1-85-89) EDN: PAQNPP

- Korotaev D.A. Myocardial bridges: current state of the problem. *Patologiya Krovobrashcheniya i Kardiokirurgiya*. 2012;16(1):85–89. (In Russ.). DOI: [10.21688/1681-3472-2012-1-85-89](#) EDN: [PAQNPP](#)
2. Portmann W.C., Iwig J. Die intramurale Koronarie im Angiogramm. *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen*. 1960;92(2):129–132. PMID: 14434245.
 3. Sternheim D., Power D.A., Samtani R., et al. Myocardial Bridging: Diagnosis, Functional Assessment, and Management: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;78(22):2196–2212. DOI: [10.1016/j.jacc.2021.09.859](#) EDN: [RGWHD4](#)
 4. Бокерия Л.А., Суханов С.Г., Стерник Л.И., Шатахян М.П. Миокардиальные мостики. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2013:120. ISBN: 978-5-7982-0312-3
Bokeriya L.A., Sukhanov S.G., Sternik L.I., Shatakhyan M.P. Myocardial bridges. Moscow: A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; 2013:120. (In Russ.). ISBN: 978-5-7982-0312-3
 5. Evbayekha E.O., Nwogwugwu E., Olawoye A., et al. A Comprehensive Review of Myocardial Bridging: Exploring Diagnostic and Treatment Modalities. *Cureus*. 2023;15(8):e43132. DOI: [10.7759/cureus.43132](#) EDN: [FGFWGH](#)
 6. Alsoufi B. Do not miss the bridge. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;156(4):1627–1628. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2018.06.038](#) EDN: [YIIQXZ](#)
 7. Erol N. Challenges in Evaluation and Management of Children with Myocardial Bridging. *Cardiology*. 2021;146(3):273–280. DOI: [10.1159/000513669](#) EDN: [KRJLLT](#)
 8. Lee M.S., Chen C.H. Myocardial bridging: an up-to-date review. *Journal of Invasive Cardiology*. 2015;27(11):521–528. PMID: 25999138.
 9. Rogers I.S., Tremmel J.A., Schnittger I. Myocardial bridges: overview of diagnosis and management. *Congenital Heart Disease*. 2017;12(5):619–623. DOI: [10.1111/chd.12499](#) EDN: [SNLANB](#)
 10. Bishnoi A.K., Ma M. Myocardial Bridge in Children: Do We Care About It? *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2025 Winter;37(4):418–423. DOI: [10.1053/j.semthor.2025.04.007](#)
 11. Konen E., Goitein O., Sternik L., et al. The prevalence and anatomical patterns of intramuscular coronary arteries: a coronary computed tomography angiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(5):587–593. DOI: [10.1016/j.jacc.2006.09.039](#)
 12. Ferreira A.G. Jr., Trotter S.E., König B. Jr., et al. Myocardial bridges: morphological and functional aspects. *British Heart Journal*. 1991;66(5):364–367. DOI: [10.1136/hrt.66.5.364](#)
 13. Morales A.R., Romanelli R., Boucek R.J. The mural left anterior descending coronary artery, strenuous exercise and sudden death. *Circulation*. 1980;61(2):259–268. DOI: [10.1161/01.cir.61.2.259](#)
 14. Schwarz E.R., Gupta R., Haager P.K., vom Dahl J., Klues H.G., Minartz J., et al. Myocardial bridging in absence of coronary artery disease: proposal of a new classification based on clinical-angiographic data and long-term follow-up. *Cardiology*. 2009;112(1):13–21. DOI: [10.1159/000137693](#)
 15. Lujinović A., Kulević A., Kapur E., Gojak R. Morphological aspects of myocardial bridges. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2013;13(4):212–217. DOI: [10.17305/bjbm.2013.2320](#)
 16. Polacek P., Kralovec H. Relation of myocardial bridges and loops on the coronary arteries to coronary occlusions. *Am. Heart J.* 1961;61:44–52. DOI: [10.1016/0002-8703\(61\)90518-1](#)
 17. Kosinski A., Grzybiak M. Myocardial bridges in the human heart: morphological aspects. *Folia Morphologica (Warsz)*. 2001;60(1):65–68. PMID: 11234701
 18. Möhlenkamp S., Hort W., Ge J., Erbel R. Update on myocardial bridging. *Circulation*. 2002;105(23):e209–e210. DOI: [10.1161/01.cir.0000019603.91364.1e](#)
 19. Cakmak Y.O., Cavdar S., Yalin A., et al. Myocardial bridges of the coronary arteries in the human fetal heart. *Anatomical Science International*. 2010;85(3):140–144. DOI: [10.1007/s12565-009-0067-5](#) EDN: [PSITQN](#)
 20. Peralta C.F., Cavalcante L.C., de Souza J.A. Myocardial bridging: clinical and angiographic characteristics. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 1998;70(3):201–205. (In Portuguese). DOI: [10.1590/s0066-782x1998000300011](#)
 21. Santucci A., Jacoangeli F., Cavallini S., et al. The myocardial bridge: incidence, diagnosis, and prognosis of a pathology of uncertain clinical significance. *European Heart Journal; Supplements*. 2022;24(Suppl. 1):I61–I67. DOI: [10.1093/eurheartj/suac075](#) EDN: [UCULIY](#)
 22. Loukas M., Curry B., Bowers M., et al. The relationship of myocardial bridges to coronary artery dominance in the adult human heart. *Journal of Anatomy*. 2006;209(1):43–50. DOI: [10.1111/j.1469-7580.2006.00590.x](#)
 23. Mavi A., Sercelek A., Ayalp R., et al. The angiographic aspects of myocardial bridges in Turkish patients who have undergone coronary angiography. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2008;37(1):49–53. PMID: 18265898/
 24. Reig J., Petit M. Main trunk of the left coronary artery: anatomic study of the parameters of clinical interest. *Clinical Anatomy*. 2004;17(5):395–401. DOI: [10.1002/ca.10230](#)
 25. Ishii T., Asuwa N., Masuda S., Ishikawa Y. The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischaemia. *The Journal of Pathology*. 1998;185(1):4–9. DOI: [10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199805\)185:1<4::AID-PATH50>3.0.CO;2-3](#)
 26. Kim P.J., Hur G., Kim S.Y., et al. Frequency of myocardial bridges and dynamic compression of epicardial coronary arteries: a comparison between computed tomography and invasive coronary angiography. *Circulation*. 2009;119(12):e305–e306. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.788901](#)
 27. Liu X.D., Sun C.L., Mu S.P., et al. Acute myocardial infarction in a child with myocardial bridge. *World Journal of Emergency Medicine*. 2011;2(1):70–72. DOI: [10.5847/wjem.j.1920-8642.2011.01.014](#)
 28. Zhou F., Wang Y.N., Schoepf U.J., et al. Diagnostic Performance of Machine Learning Based CT-FFR in Detecting Ischemia in Myocardial Bridging and Concomitant Proximal Atherosclerotic Disease. *Can. J. Cardiol.* 2019;35(11):1523–1533. DOI: [10.1016/j.cjca.2019.08.026](#)
 29. Gowd B.M., Thompson P.D. Isolated myocardial bridging and exercise-related cardiac events. *International Journal of Sports Medicine*. 2014;35(14):1145–1150. DOI: [10.1055/s-0034-1385882](#)
 30. Cutler D., Wallace J.M. Myocardial bridging in a young patient with sudden death. *Clinical Cardiology*. 1997;20(6):581–583. DOI: [10.1002/clc.4960200615](#)
 31. Brancato F., Rigante D., Piastra M., et al. Complications associated with myocardial bridging in four children without underlying cardiac disease: a case series. *Paediatrics and International Child Health*. 2021;41(4):278–284. DOI: [10.1080/20469047.2021.2006459](#) EDN: [DRROQE](#)
 32. Пономаренко И.В., Сукманова И.А., Васильева В.А. Миокардиальный мостик. Клиническое значение, диагностика и тактика ведения. *Medicine theory and practice*. 2024;9(3):63–75. DOI: [10.56871/MTP.2024.24.15.008](#)
 33. Nishikii-Tachibana M., Pargaonkar V.S., Schnittger I., et al. Myocardial bridging is associated with exercise-induced ventricular arrhythmia and increases in QT dispersion. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018;23(2):e12492. DOI: [10.1111/anec.12492](#)
 34. Kiess A., Vollroth M., Bakhtiari F., Seki H., Kostelka M., Djukic M., et al. Symptomatic myocardial bridging: a frequently occurring coronary variation can cause severe myocardial ischaemia in affected children with underlying cardiac conditions. *Cardiology in the Young*. 2018;28(6):826–831. DOI: [10.1017/S1047951118000396](#)
 35. Alegria J.R., Herrmann J., Holmes D.R. Jr., Lerman A., Rihal C.S. Myocardial bridging. *European Heart Journal*. 2005;26(12):1159–1168. DOI: [10.1093/eurheartj/ehi203](#) EDN: [INUSKZ](#)
 36. Juan C.C., Hwang B., Lee P.C., Meng C.C. Diagnostic application of multidetector-row computed tomographic coronary angiography to assess coronary abnormalities in pediatric patients: comparison with invasive coronary angiography. *Pediatr. Neonatol.* 2011;52(4):208–213. DOI: [10.1016/j.pedneo.2011.05.011](#)
 37. Мирзоев Н.Т., Шуленин К.С., Кутелев Г.Г., Тедеев Т.Г., Черкашин Д.В., Иванов В.В. Двухмерная speckle tracking эхокардиография и перфузионная компьютерная томография миокарда: современные возможности ранней визуализации бессимптомных пациентов с миокардиальными «мостиками». *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5889. DOI: [10.15829/1560-4071-2024-5889](#) EDN: [MGJZFL](#)
 38. Mirzoev N.T., Shulenin K.S., Kutelev G.G., Tedelev T.G., Cherkashin D.V., Ivanov V.V. Two-dimensional speckle tracking echocardiography and perfusion computed tomography of the myocardium: modern possibilities for early imaging of asymptomatic patients with myocardial bridges. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5889. DOI: [10.15829/1560-4071-2024-5889](#) EDN: [MGJZFL](#)
 39. Kelle S., Thouet T., Tangcharoen T., et al. Anatomical and functional evaluation of myocardial bridging on the left anterior descending artery by cardiovascular magnetic resonance imaging. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2006;8(6):755–757. DOI: [10.1080/10976640600737516](#)
 40. Gawor R., Kuśmierk J., Plachcińska A., et al. Myocardial perfusion GSPECT imaging in patients with myocardial bridging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2011;18(6):1059–1065. DOI: [10.1007/s12350-011-9444-9](#) EDN: [FKIEGA](#)
 41. Gibbons R.J., Balady G.J., Beasley J.W., et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 1997;96(1):345–354. DOI: [10.1161/01.cir.96.1.345](#)

41. Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Созинова Т.А. и др. Анализ причин изменений сегмента ST на электрокардиограмме у детей: подходы к диагностике и лечению. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):92–103. DOI: [10.29001/2073-8552-2025-40-2-92-103](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-92-103) EDN: [LGHODQ](https://www.edn.ru/1GHODQ)
Dzhaffarova O.Yu., Svintsova L.I., Sozinova T.A., et al. Analysis of the causes of ST segment changes on the electrocardiogram in children: approaches to diagnosis and treatment. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):92–103. (In Russ.). DOI: [10.29001/2073-8552-2025-40-2-92-103](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-92-103) EDN: [LGHODQ](https://www.edn.ru/1GHODQ)
42. Siciliano M., Migliore F., Piovesana P. Stress echocardiography pattern: a promising noninvasive test for detection of myocardial bridging with haemodynamic relevance. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*. 2016;17(Suppl.2):e208–e209. DOI: [10.2459/JCM.0000000000000407](https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000407)
43. Maeda K., Schnittger I., Murphy D.J., et al. Surgical unroofing of hemodynamically significant myocardial bridges in a pediatric population. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;156(4):1618–1626. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2018.05.104](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.05.104) EDN: [YJYEXB](https://www.edn.ru/YJYEXB)
44. Doan T.T., Bonilla-Ramirez C., Eilers L., et al. Myocardial bridges in a pediatric population: Outcomes following a standardized approach. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2024;168(4):1203–1212. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2023.12.019](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2023.12.019) EDN: [EMPHKD](https://www.edn.ru/EMPHKD)

Информация о вкладе авторов

Джаффарова О.Ю. – разработка концепции и дизайна рукописи, доработка исходного варианта рукописи, утверждение окончательной версии для публикации; Созинова Т.А. – разработка концепции и дизайна рукописи, доработка исходного варианта рукописи, сбор информации пациентов, написание текста статьи; Свинцова Л.И. – разработка концепции и дизайна рукописи, доработка исходного варианта рукописи; Картофелева Е.О. – заполнение и анализ базы данных, анализ литературных источников; Якимова Е.В. – заполнение и анализ базы данных, анализ литературных источников.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Джаффарова Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: oyd@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3947-4903>.

Созинова Татьяна Алексеевна, младший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: stm@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0009-0004-7604-6846>.

Свинцова Лилия Ивановна, д-р мед. наук, заведующий отделением детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: lis@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2056-4060>.

Картофелева Елена Олеговна, младший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: keo@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8121-8287>.

Якимова Евгения Валентиновна, младший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: Evgenia@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0009-0001-5928-949X>.

Поступила 26.02.2026;
рецензия получена 18.03.2026;
принята к публикации 01.04.2026.

Information on author contributions

Dzhaffarova O.Yu. – study concept and design, revision of the initial version, approval of the final version for publication; Sozinova T.A. – study concept and design, revision of the initial version, patient data collection, article writing; Svintsova L.I. – study concept and design, revision of the initial version; Kartofeleva E.O. – database creation and analysis, literature review; Yakimova E.V. – database creation and analysis, literature review.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Olga Yu. Dzhaffarova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: oyd@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3947-4903>.

Tatyana A. Sozinova, Junior Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: stm@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0009-0004-7604-6846>.

Liliya I. Svintsova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Cardiology, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: lis@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2056-4060>.

Elena O. Kartofeleva, Junior Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: keo@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8121-8287>.

Evgenia V. Yakimova, Junior Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: Evgenia@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0009-0001-5928-949X>.

Received 26.02.2026;
review received 18.03.2026;
accepted for publication 01.04.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-53-63>
УДК 616.132-007-089.844:615.472.5.032.13

Хирургические и эндоваскулярные методы лечения коарктации аорты у пациентов различных возрастных групп (обзор литературы)

Магбулова С.А.¹, Рзаева К.А.², Войтов А.В.¹, Амансахатова Е.Н.¹,
Сойнов И.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина», Министерство здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России), 630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России), 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Аннотация

Актуальность. Коарктация аорты (КоА) остается одним из наиболее частых врожденных пороков сердца, ассоциированных с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений даже после успешной коррекции. Несмотря на широкое применение эндоваскулярных и хирургических методов коррекции, не существует единого подхода к выбору оптимальной тактики лечения, а имеющиеся данные о результатах отдаленного послеоперационного периода требуют систематического обобщения.

Цель: проанализировать современные данные относительно лечения КоА хирургическим и эндоваскулярным методами у пациентов различных возрастных групп, охарактеризовать анатомические особенности этого врожденного порока, технические аспекты вмешательств, непосредственные и отдаленные результаты лечения, а также оценить частоту осложнений и повторных вмешательств.

Материал и методы. Поиск публикаций проводился с помощью электронных баз данных eLibrary.ru, PubMed. В исследование включались статьи, опубликованные в период с 2014 по 2026 гг. (1 331 публикация о различных способах коррекции КоА). В итоговый обзор вошли 52 исследования.

Результаты. Анализ включенных в исследование публикаций показал, что у новорожденных и детей раннего возраста «золотым стандартом» остается хирургическая коррекция, у подростков и взрослых предпочтение отдается эндоваскулярной коррекции. В отдаленном периоде ни одна из этих стратегий не обеспечивает полного устранения рисков: сохраняется вероятность развития артериальной гипертензии, рекоарктации, формирования аневризм и необходимость повторных вмешательств.

Закключение. Выбор тактики лечения КоА должен быть индивидуализирован с учетом возраста пациента, анатомии сужения и технических возможностей медицинских центров. Однако всем пациентам вне зависимости от метода коррекции требуется пожизненное динамическое наблюдение с регулярным контролем артериального давления и визуализацией аорты для своевременного выявления и коррекции осложнений в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова:	коарктация аорты; гипоплазия дуги аорты; врожденный порок сердца; рекоарктация аорты; аневризмы аорты; артериальная гипертензия; хирургия; стент; стентирование; дети; подростки; взрослые; обзор.
Финансирование:	данная работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России № 124022500251-0.
Для цитирования:	Магбулова С.А., Рзаева К.А., Войтов А.В., Амансахатова Е.Н., Сойнов И.А. Хирургические и эндоваскулярные методы лечения коарктации аорты у пациентов различных возрастных групп (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):53–63. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-53-63

Surgical and endovascular treatment methods for aortic coarctation in patients of different age groups (literature review)

Magbulova S.A.¹, Rzaeva K.A.², Voitov A.V.¹, Amansakhatova E.N.¹,
Soynov I.A.¹

¹ Meshalkin National Medical Research Center, 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Almazov National Medical Research Centre), 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

Abstract

Introduction. Coarctation of the aorta (CoA) remains one of the most common congenital heart defects, associated with a high incidence of cardiovascular complications even after successful correction. Despite advances in both endovascular and surgical repair techniques, there is no unified approach to selecting the optimal treatment strategy, and the available data on long-term postoperative outcomes require systematic synthesis.

Aim: To analyze current data on the surgical and endovascular treatment of CoA in patients of different age groups, to characterize the anatomical features of the congenital defect, the technical aspects of interventions, immediate and long-term treatment outcomes, as well as to assess the incidence of complications and reinterventions.

Material and Methods. A literature search was performed using the electronic databases eLibrary.ru and PubMed. The study included articles published between 2014 and 2026. A total of 1,331 publications on aortic coarctation were screened. Ultimately, 52 studies were included in the final review.

Results. Analysis of the included publications showed that surgical correction remains the “gold standard” in neonates and young children, whereas endovascular repair is preferred in adolescents and adults. In the long term, neither of these strategies completely eliminates risks: the potential for arterial hypertension, recoarctation, aneurysm formation, and the need for repeat interventions persists.

Conclusion. The choice of treatment strategy for aortic coarctation should be individualized, taking into account the patient's age, the anatomy of the narrowing, and the technical capabilities of the medical center. However, all patients, regardless of the correction method, require lifelong dynamic follow-up with regular blood pressure monitoring and aortic imaging for timely detection and management of long-term postoperative complications.

Keywords:	aortic coarctation; aortic arch hypoplasia; congenital heart defects; recoarctation; aortic aneurysm; hypertension; surgery; stent; stenting; complications; child; adolescent; adult.
Funding:	this work was carried out as part of the state assignment of the Ministry of Health of Russia No. 124022500251-0.
For citation:	Magbulova S.A., Rzaeva K.A., Voitov A.V., Amansakhatova E.N., Soynov I.A. Surgical and endovascular treatment methods for aortic coarctation in patients of different age groups (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):53–63. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-53-63

Введение

Коарктация аорты (КоА) – это врожденное сужение перешейка аорты, часто диагностируемое у новорожденных и детей грудного возраста [1–4]. На ее долю приходится 5–8% всех врожденных пороков сердца, а предполагаемая распространенность составляет 3 на 10 000 живорождений [2–4]. Однако у подростков и взрослых первичная КоА нативной аорты также может быть диагностирована впервые [1, 2]. Как правило, у данной когорты пациентов КоА является случайной находкой. Врач первичного звена замечает артериальную гипертензию на верхних конечностях и артериальную гипотензию на нижних конечностях, шумы в сердце и снижение пульса на бедренной артерии в рамках обычного ежегодного медицинского осмотра. Нелеченные пациенты могут стра-

дать от системной артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, аневризмы аорты, расслоения аорты и подвергаются риску ранней смертности обычно на третьем или четвертом десятилетии жизни [3, 4].

Исторически сложилось так, что хирургическое вмешательство у пациентов с КоА приводит к хорошему анатомическому результату, однако отдаленные осложнения, нередко встречающиеся после реконструкции дуги аорты, могут влиять на выживаемость пациентов [3].

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения у новорожденных и грудных детей, в то время как у взрослых все чаще применяются эндоваскулярные методы: баллонная ангиопластика и стентирование [5, 6].

Цель обзора: систематизировать современные дан-

ные о лечении КоА хирургическим и эндоваскулярным методами у пациентов различных возрастных групп, охарактеризовать анатомические особенности данного врожденного порока, технические аспекты вмешательства, непосредственные и отдаленные результаты лечения, а также оценить частоту осложнений и повторных вмешательств.

Методика поиска литературы

Настоящий обзор выполнен в формате Scoping Review в соответствии с рекомендациями PRISMA-ScR и направлен на картирование современных данных о хирургических и эндоваскулярных методах лечения КоА в различных возрастных группах, включая вопросы анатомических особенностей порока, выбора тактики вмешательства, непосредственных и отдаленных результатов лечения, а также частоты осложнений и повторных вмешательств.

Поиск литературы проводили в электронных базах

данных PubMed, eLIBRARY.RU (рис. 1). Дополнительно выполняли ручной поиск по спискам литературы релевантных публикаций для выявления статей, которые могли не быть обнаружены при первичном поиске.

В обзор включали исследования, опубликованные в период с 2014 по 2026 гг.

Поисковая стратегия была сформирована с использованием русскоязычных и англоязычных ключевых слов, отражающих нозологию, варианты анатомии, методы лечения и клинические исходы: «коарктация аорты», «гипоплазия дуги аорты», «врожденные пороки сердца», «стент», «стентирование», «рекоарктация аорты», «аневризмы аорты», «артериальная гипертензия», а также их англоязычные эквиваленты: «coarctation of the aorta», «aortic arch hypoplasia», «congenital heart disease», «stent», «stenting», «recoarctation», «aortic aneurysm», «arterial hypertension». Поисковые запросы формировали с использованием логических операторов AND и OR с адаптацией синтаксиса под каждую базу данных.

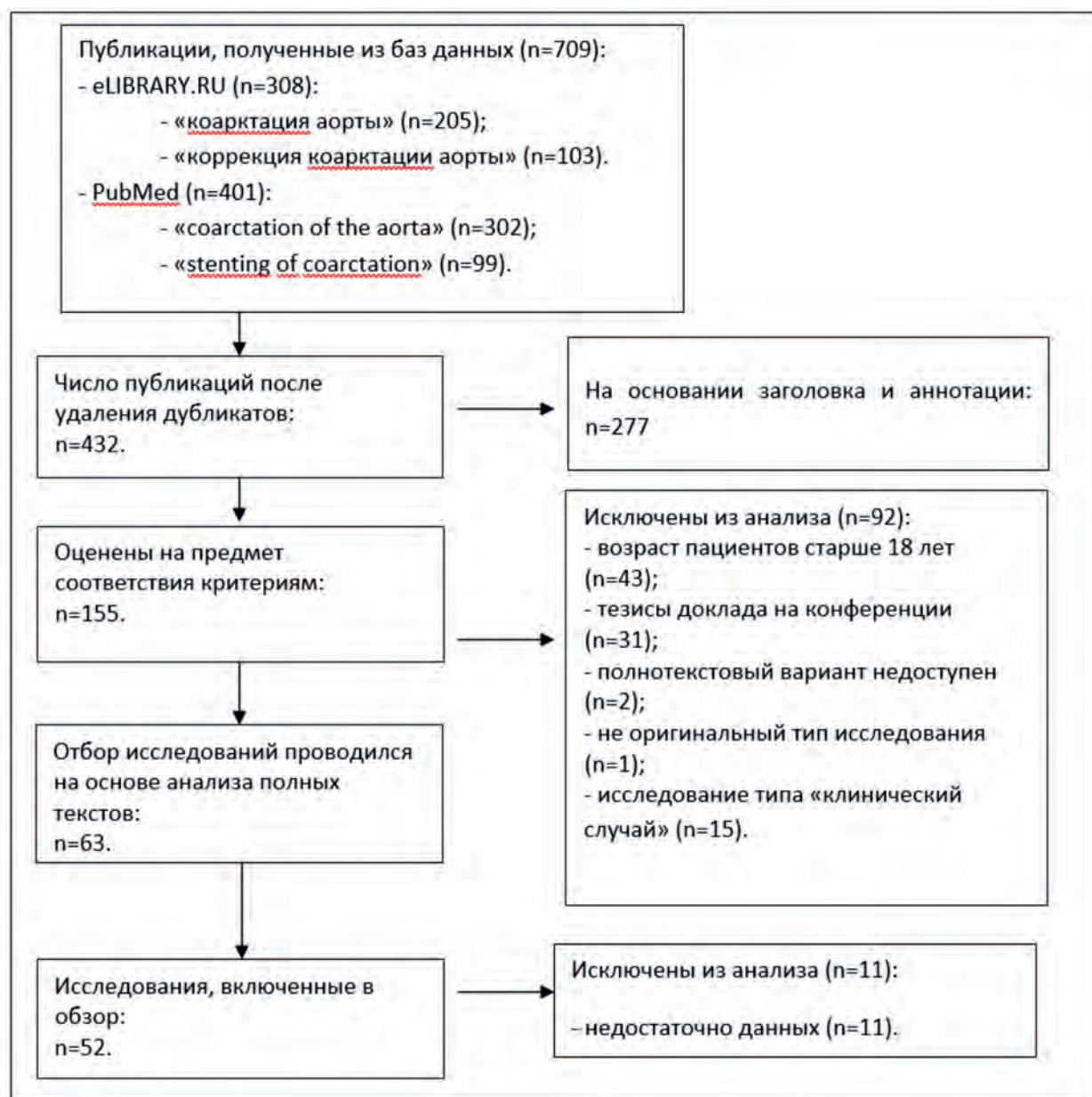


Рис. 1. Блок-схема этапов отбора публикаций
Fig. 1. Flowchart of the publication selection stages

В обзор вошли исследования, включавшие пациентов с КоА; публикации, посвященные хирургическим, эндоваскулярным методам лечения данной патологии; оригинальные клинические исследования, ретроспективные и проспективные когортные работы, сравнительные исследования, систематические обзоры и метаанализы; публикации, содержащие данные о технических аспектах вмешательства, ранних и/или отдаленных результатах, осложнениях, рекоарктации, артериальной гипертензии после коррекции и необходимости повторных вмешательств.

Из анализа исключали клинические случаи и единичные наблюдения, не позволяющие сделать обобщающие выводы; описательные обзоры без систематического подхода; исследования, в которых КоА рассматривалась у пациентов с выраженной экстракардиальной патологией, способной существенно влиять на результаты лечения; публикации без выделяемых данных; дублирующиеся работы и исследования с недостаточным описанием исходов.

Отбор литературы осуществляли поэтапно. На первом этапе выполняли поиск во всех указанных базах данных. На втором этапе удаляли дублирующиеся записи. Далее проводили скрининг заголовков и аннотаций на предмет соответствия цели обзора. Потенциально релевантные публикации подвергали полнотекстовому анализу. В итоговый обзор включали исследования, удовлетворявшие заранее установленным критериям включения.

Основными причинами исключения публикаций на этапе полнотекстовой оценки были следующие: несоответствие тематике обзора; отсутствие данных о хирургическом или эндоваскулярном лечении; формат клинического случая; отсутствие самостоятельного анализа результатов у пациентов с КоА; преобладание пациентов с сопутствующей экстракардиальной патологией.

Из анализируемых публикаций извлекали сведения о дизайне исследования; числе пациентов; возрастной группе; типе КоА (нативная, рекоарктация); наличии гипоплазии дуги аорты; типе вмешательства (открытая хирургическая коррекция, баллонная ангиопластика, стентирование, гибридный подход); непосредственных результатах лечения; периоперационных и отдаленных осложнениях; частоте рекоарктации; потребности в повторных вмешательствах; продолжительности наблюдения; сохранении или развитии артериальной гипертензии после коррекции.

С учетом картирующего характера обзора данные обобщали преимущественно нарративно, с сопоставлением результатов хирургических и эндоваскулярных методов в различных возрастных группах. При интерпретации результатов учитывали дизайн исследования, объем выборки, одноцентровый или многоцентровый характер работы, продолжительность наблюдения и полноту представления данных об осложнениях и повторных вмешательствах. Наибольшую доказательную ценность придавали систематическим обзорам, метаанализам, сравнительным исследованиям и публикациям, охватывающим длительный период наблюдения.

Результаты

Эмбриология коарктации аорты

На сегодняшний день КоА изучена не полностью, и нет однозначного мнения относительно причин возник-

новения данного порока. Существует ряд теорий, касающихся эмбриологии КоА:

1) Теория дуктальной ткани. Миграция клеток артериального протока в перешеек аорты, вызывающая его сужение [3].

2) Теория потока крови. Согласно данной теории, причиной развития КоА является редукция эмбрионального кровотока через перешеек аорты, вторичная по отношению к гемодинамическим нарушениям. В норме у плода через перешеек аорты проходит около 10% общего объема сердечного выброса. При снижении кровотока через перешеек аорты менее 10% его рост приостанавливается, что приводит к сужению [7].

3) Аномалии миграции клеток нервного гребня, которые участвуют в формировании третьей, четвертой, шестой жаберных дуг и выходного тракта левого желудочка и клапанов. Данная теория предполагает патологическую инволюцию части сегмента левой дорзальной аорты, которая вместе с левой подключичной артерией способна перемещаться краниально, способствуя формированию КоА в области перешейка [8].

Помимо вышеуказанных теорий, в литературе имеются данные о влиянии генетических факторов на развитие КоА. В последнее время, с эволюционированием молекулярной генетики и биологии, были определены многие гены, связанные с развитием сердца и его пороков. Было обнаружено влияние генов NOTCH1, MCTP2, MATR3 и NOTCH1, а также связь мутаций в этих генах с формированием синдрома гипоплазии левых отделов сердца, двустворчатого аортального клапана и КоА [9, 10]. Был описан семейный случай развития двустворчатого аортального клапана и КоА, связанный с мутацией гена KCNJ2, который чаще ассоциируется с аритмиями у пациентов с синдромом Андерсена – Тавила [3].

Патофизиология и клиника

В эмбриональном периоде кровотоков в нисходящую аорту и перфузия нижележащих органов обеспечиваются правым желудочком через открытый артериальный проток (ОАП) и наличием простагландина Е в кровотоке, поддерживающего раскрытое состояние артериального протока. После рождения, в связи с началом функционирования малого круга кровообращения и последующим снижением сопротивления сосудов малого круга кровообращения, происходит снижение кровотока через ОАП, приводящее к спонтанному закрытию артериального протока [3, 6].

Тяжесть состояния ребенка с КоА зависит от степени развития компенсаторных механизмов, времени закрытия ОАП и развития коллатерального кровотока [3, 6].

Недоразвитие коллатералей и быстрое закрытие протока вызывает резкое снижение кровотока в нисходящей аорте, что, в свою очередь, ведет к циркуляторному коллапсу и развитию метаболического ацидоза, сердечной недостаточности и шоку от острой перегрузки давлением левого желудочка. Если не устранить сужение аорты, то у ребенка разовьются симптомы вторичной полиорганной недостаточности, сердечная недостаточность, что в конечном счете приведет к летальному исходу [11].

У младенцев в результате сужения аорты увеличивается постнагрузка на левый желудочек, снижается перфузия нижней части тела, что вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развитие гипертензии верхней части тела. Возникают компенса-

торные механизмы, включая гипертрофию левого желудочка, пред- и постстенотическое расширение сосудов и формирование коллатерального кровотока [12]. Клиническая картина у младенцев чаще всего проявляется гипертензионным синдромом на верхних конечностях и реже развитием сердечной недостаточности.

У подростков и взрослых основным симптомом является проксимальная артериальная гипертензия, которая приводит к ремоделированию сосудов дуги аорты. При отсутствии коррекции КоА длительно существующая артериальная гипертензия провоцирует формирование аневризмы или расслоения аорты, аневризм в Виллизиевом круге, атеросклероза коронарных артерий и ишемической болезни сердца [13].

Клинические проявления у подростков и взрослых обычно включают усталость нижних конечностей, одышку при физической нагрузке, головные боли и носовые кровотечения. [3, 7]. Практически во всех случаях для КоА характерна гипертензия верхних конечностей и снижение артериального давления в нижних конечностях с задержкой пульса на бедре [7].

Естественное течение

Прогноз КоА зависит от тяжести изменений гемодинамики и, как правило, неблагоприятен без вмешательства. Выживаемость младенцев с КоА зависит от степени сужения аорты, анатомического и функционального соотношения перешейка аорты и артериального протока, темпа развития коллатерального кровотока, компенсаторных механизмов со стороны сердечно-сосудистой системы и наличия внутрисердечных аномалий. При отсутствии коррекции и дальнейшем прогрессировании симптомов сердечной недостаточности с развитием полиорганной дисфункции и тяжелым метаболическим лактат-ацидозом крайне высок риск летального исхода [14]. Исторические данные показывают, что пациенты с КоА, пережившие период младенчества, умирали в возрасте от 34 до 43 лет от застойной сердечной недостаточности, расслоения или разрыва аорты, эндокардита, эндартериита, внутричерепного кровоизлияния и инфаркта миокарда [7, 15].

Геморрагический инсульт при нелеченной КоА встречается примерно в 12% случаев и является причиной 7% смертей у пациентов с КоА [16]. В литературе описаны случаи возникновения спинальной парализации у больных с КоА [3].

Риск возникновения внутричерепных аневризм у пациентов с КоА в пять раз выше, чем у здоровых людей (10 против 2%) [17]. При этом в недавнем исследовании продемонстрировано, что истинная частота может быть несколько ниже, особенно у молодых пациентов, поскольку вероятность возникновения аневризмы растет с возрастом [2]. В метаанализе Yu X., et al. показано, что распространенность внутричерепных аневризм у пациентов с заболеваниями аорты в четыре раза выше по сравнению с таковой в общей популяции [18]. В метаанализ были включены 3 132 пациента с четырьмя видами аортопатий: с двустворчатым аортальным клапаном, КоА, аневризмой аорты и расслоением аорты. Совокупная распространенность внутричерепной аневризмы у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном, КоА, аневризмой аорты и расслоением аорты составляла 8 (95% ДИ от 6 до 10%), 10 (95% ДИ от 7 до 14%), 12 (95% ДИ от 9 до 15%) и 23% (95% ДИ от 12 до 34%) соответственно [18].

Хирургический подход к лечению коарктации аорты

В процессе развития хирургического лечения КоА были предложены различные методы ее коррекции. Однако, несмотря на достижения в области детской кардиохирургии и большой опыт хирургического лечения КоА, до сих пор не существует универсальной методики, нет единого алгоритма и четких критериев выбора способа лечения КоА.

Анастомоз «конец в конец»

Резекция суженного участка аорты с прямым анастомозом «конец в конец», впервые примененная в 1944 г. шведским хирургом Crafoord C., долгое время оставалась оптимальным методом [19]. Наиболее широко техника применялась у пациентов младшего возраста. Однако отдаленные результаты были неутешительными и сопровождалась относительно высокой частотой рекоарктации аорты, составлявшей от 41 до 51% [19, 20]. Учитывая высокий риск рекоарктации, данный метод в настоящее время не используется.

Истмопластика аорты лоскутом левой подключичной артерии

В 1966 г. Waldhausen J. и Nahrwold D. сообщили о своем методе, при котором левую подключичную артерию перевязывали и пересекали вблизи устья левой позвоночной артерии. Создание лоскута включает в себя разрез на боковой стенке подключичной артерии, который проходит вниз над перешейком аорты и поперек стенозированного сегмента, после чего сшивается с аортой непрерывным швом. По данным Adams E., et al., частота рекоарктации при применении этой методики у детей старшего возраста составляет от 0 до 3%, в то время как у младенцев и новорожденных достигает 14% [2, 21]. Недостатком этой операции является ишемия левой верхней конечности в раннем послеоперационном периоде и стил-синдром с отставанием в росте и хронической ишемией левой верхней конечности в отдаленном периоде [22]. Поэтому в настоящее время для снижения риска осложнений рекомендуется выполнять реимплантацию подключичной артерии в сонную у младенцев и новорожденных и ее протезирование у подростков [4].

Пластика аорты синтетической заплатой

Впервые данный метод был разработан Vosschulte K. в 1955 г. [23]. Процедура включала в себя выполнение продольного разреза суженного сегмента с последующим расширением дуги аорты с помощью синтетической заплаты. Несмотря на то, что использование заплат из дакрона привело к снижению частоты рекоарктации, это сопровождалось высокой частотой формирования аневризмы аорты, с вариативностью от 20 до 40% [23]. В последующем замена заплат из дакрона на политетрафторэтилен привела к снижению частоты формирования аневризм аорты до 7%, однако увеличила частоту развития рекоарктации аорты до 25%. В настоящее время данная методика утратила популярность при лечении неосложненной КоА [24]. Тем не менее, при необычной анатомии, например, при длинном тубулярном сужении аорты, необходимо делать выбор между пластикой заплатой и протезированием сосудистым протезом. Учитывая невозможность роста протеза, у ребенка предпочтительнее аортопластика синтетической заплатой, в то время как у

взрослых протезирование выполняется сосудистым протезом [23].

Резекция коарктации и протезирование аорты

На ранних этапах развития хирургии КоА для замещения удаленного сегмента аорты использовались гомотрансплантаты аорты. Представленный впервые Gross R., et al. в 1951 г. метод включал в себя замену суженного участка аорты гомотрансплантатом. В литературе были сообщения о благоприятных исходах операций, но в большинстве случаев результаты не были удовлетворительными [25]. Недостатком протезирования является отсутствие роста сосудистого протеза, что ограничивает его применение у детей младшего возраста. В основном эта процедура рекомендуется в случаях КоА с тубулярной гипоплазией, при наличии аневризмы в зоне сужения или при деструктивных изменениях сосудистой стенки [26].

Косой расширенный анастомоз «конец в конец»

Предложенная еще в 1977 г. Amato J. техника резекции КоА с наложением расширенного анастомоза «конец в конец» позволила формировать достаточный по ширине анастомоз с потенциалом дальнейшего роста и одновременно избежать чрезмерного натяжения на швах [27]. В настоящее время данный метод широко используется в хирургии КоА. В отличие от прямого анастомоза он включает пережатие сосудов дуги аорты на уровне левой подключичной и левой общей сонной артерий. Важным моментом указанной техники является мониторинг перфузии крови по брахиоцефальному стволу. Суть заключается в расширении дистальной части дуги с помощью нисходящей аорты. Данный анастомоз имеет множество преимуществ относительно прямого анастомоза «конец в конец» [3].

По информации разных авторов, процедура может быть выполнена с низкими показателями периоперационной смертности, а последние результаты показывают низкую частоту рекоарктации аорты, не превышающую 4% [20].

Выбор доступа зависит от степени гипоплазии и сопутствующей патологии. При гипоплазии дуги коррекция порока из боковой торакотомии может сопровождаться остаточной обструкцией в проксимальном отделе, что приводит к сохранению таких клинических симптомов, как артериальная гипертензия [28]. В подобных случаях выполнение вмешательства из срединной стернотомии является более предпочтительным.

Hampton G., et al. опубликовали результаты хирургической коррекции КоА с гипоплазией проксимальной дуги из срединной стернотомии. В исследование были включены 62 пациента, чьи операции были проанализированы ретроспективно [29]. Вмешательства выполняли в условиях искусственного кровообращения с остановкой кровообращения. Летальных исходов не было, но у 7 (11%) пациентов наблюдали осложнения. В отдаленном периоде повторные хирургические вмешательства потребовались 6 (10%) пациентам по поводу рекоарктации. По мнению авторов, реконструкция дуги из срединной стернотомии является безопасной и эффективной процедурой, которая может быть выполнена с низким числом осложнений и летальных исходов.

В то время как срединная стернотомия предпочтительна при тубулярной гипоплазии, операции из боковой торакотомии являются основным методом лечения КоА

с гипоплазией дистального сегмента дуги аорты, а также сопровождаются низкой летальностью и риском развития рекоарктации [30].

Эндоваскулярное лечение коарктации аорты в разных возрастных группах

Баллонная ангиопластика

После первого сообщения о применении баллонной ангиопластики при нативной КоА в 1980 г. расширились показания к транскатетерному вмешательству [31]. Несмотря на это, у новорожденных пациентов предпочтительнее хирургическое лечение из-за более низкого риска развития рекоарктации и формирования аневризмы грудной аорты. У детей старшего возраста и взрослых преимущественно применяется эндоваскулярное лечение, показавшее высокую эффективность и безопасность [32]. Баллонная ангиопластика хорошо зарекомендовала себя и при лечении рекоарктации аорты [33].

В настоящее время баллонная ангиопластика активно используется у пациентов с критической КоА и маловесных детей, у которых выполнение хирургической коррекции имеет высокий риск интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений. В таких ситуациях баллонная ангиопластика становится паллиативной мерой для стабилизации состояния новорожденных и грудных детей [34]. Однако главным недостатком баллонной ангиопластики является «эластический возврат» (возврат к исходным размерам перешейка аорты), что, в свою очередь, может привести к повторному критическому состоянию ребенка с декомпенсацией сердечной недостаточности [35]. У детей в критическом состоянии процедура обычно выполняется через бедренную артерию, хотя существуют альтернативные пути доступа через сонную или подмышечную артерии. Важно отметить, что эти альтернативные подходы предпочтительны у младенцев с низкой массой тела, включая недоношенных новорожденных [30].

Meliotta G., et al. описали баллонную ангиопластику КоА, выполненную 10 новорожденным и детям грудного возраста, которым хирургическая коррекция была противопоказана в связи с тяжелым метаболическим лактат-ацидозом или дисфункцией левого желудочка [30]. Средний возраст на момент процедуры составлял 30 дней, средний вес – 2,65 кг. У 9 пациентов была нативная КоА, а в одном случае – рекоарктация после ранее проведенной аортопластики по поводу гипоплазии дуги аорты. Были описаны два осложнения: аневризма грудной аорты в области перешейка и эпизод брадикардии во время процедуры. Период наблюдения составлял 5 лет. Авторами было отмечено, что через 4 года после операции у двух пациентов возникла рекоарктация, потребовавшая хирургической коррекции.

По мнению авторов, баллонная ангиопластика может быть альтернативой открытой хирургии, она способна значительно снизить показатели смертности и может служить мостом к хирургическому вмешательству у пациентов в критическом состоянии.

Другое ретроспективное исследование с участием 68 младенцев в возрасте от 3 до 12 мес. с нативной КоА, проведенное Sandoval J., et al., также продемонстрировало эффективность и безопасность баллонной ангиопластики [22]. Напротив, в исследовании, проведенном Früh S., et al., частота повторных вмешательств после

баллонной ангиопластики составляла 53%, что, по мнению исследователей, ограничивает применение этой процедуры у новорожденных и детей грудного возраста [36].

В работе Harris K., et al. 34 пациентам выполнялась баллонная ангиопластика нативной КоА. Частота рекоарктации составляла 15%, а аневризмы в среднесрочном периоде наблюдения встречались в 24% случаев [37]. По мнению Sinelnikov Y.S., et al. развитие аневризм аорты после баллонной ангиопластики связано с разрывами интимы и медики стенки аорты [38].

Многие исследователи предпочитают выполнять баллонную ангиопластику у пациентов с небольшими градиентами давления. Rao P., et al. считают, что эффект баллонной дилатации достигается при снижении пикового систолического градиента меньше 20 мм рт. ст. [35].

Коррекция коарктации аорты методом стентирования

Транскатетерная имплантация стента впервые была выполнена у пациента с нативной КоА в конце 1980-х гг. и получила широкое распространение в качестве первичной процедуры в начале 1990-х гг. у взрослых пациентов и подростков [11]. Это технически более сложный метод по сравнению с баллонной ангиопластикой, требующий большего сосудистого доступа. После прикрепления к аортальной стенке стент обеспечивает равномерное распределение радиальной силы и устойчивое гидродинамическое давление в нижней половине тела. По мере развития эндоваскулярной хирургии расширились и показания к стентированию при КоА. В настоящее время стентирование является предпочтительным методом лечения как нативной КоА, так и рекоарктации у детей старшего возраста, подростков и взрослых. По данным Hartman E., et al., в отдаленном периоде частота аневризм составляет 1,5%, переломов стента – 1,6%, повторных вмешательств – 11% [31]. Аналогичные результаты были опубликованы в метаанализе Yang L., et al. [39]. Спорным остается вопрос стентирования КоА у новорожденных, детей грудного и младшего возраста из-за необходимости повторной дилатации стента. Стентирование у этих пациентов применяется для стабилизации состояния и служит мостом к хирургическому вмешательству. Существуют разнообразные коронарные и периферические стенты, использование которых стало безопасной альтернативой для лечения критической КоА перед хирургическим вмешательством [40]. Однако до сих пор в доступной литературе отсутствуют проспективные клинические исследования, доказывающие преимущества того или иного метода. С другой стороны, отсутствие оптимального стента для маленьких детей из-за дилеммы между двумя обязательными требованиями (способность к росту и маленький размер стента, чтобы пройти через бедренную артерию ребенка) ограничивает применение стентирования как основного метода лечения КоА у данной популяции [6]. У недоношенных и маловесных детей стентирование КоА остается сложной задачей из-за малого диаметра артерий, что затрудняет их пункцию и увеличивает риск артериального спазма и окклюзии. В таких случаях реализуется гибридный и поэтапный подход к лечению нативной КоА [41]. Рзаева К. и соавт. показали, что паллиативное стентирование (как этап комбинированной коррекции порока) перешейки аорты применимо у новорожденных в критическом состоянии без риска

осложнений в раннем послеоперационном периоде, и данная тактика лечения сопряжена с хорошей выживаемостью [41].

Эндоваскулярная имплантация стента имеет существенное преимущество по сравнению с хирургическим вмешательством – это малоинвазивная процедура, обеспечивающая более быстрое восстановление после операции. В настоящее время стентирование КоА является процедурой выбора у пациентов старшего возраста [42].

С учетом прогресса эндоваскулярной хирургии и технологий стентирования в настоящее время доступно большое разнообразие стентов, которые различаются по степени гибкости, профилю, материалу, архитектуре, размеру и углу наклона при расширении. Выбор стента зависит от анатомии КоА, возраста и антропометрических данных пациента, доступности имплантируемого стента, а также от предпочтений эндоваскулярного хирурга. Для стентирования КоА у маловесных детей в экстренных случаях используются различные коронарные и периферические стенты: с закрытыми, открытыми или гибридными ячейками. Стенты с закрытыми ячейками менее гибкие и податливые по сравнению с открытыми. Материалом, из которого они изготовлены, является металл, а именно платино-иридиевый сплав и нержавеющая сталь. Преимуществами таких стентов являются прочность и рентгеноконтрастность. Некоторые из них дополняются PTFE-покрытием, которое делает стент непроницаемым. Традиционно такие стенты использовались при осложнениях, связанных со стенкой аорты. В настоящее время стенты с покрытием чаще всего применяются при лечении КоА у пациентов старше 30 лет. В этой возрастной группе часто наблюдается нарушение эластических свойств стенки аорты с высоким риском возникновения сосудистых осложнений по сравнению с пациентами молодого возраста или детьми.

Покрытые стенты обеспечивают дополнительную структурную поддержку и создают защитный барьер в месте установки. Такие особенности снижают риск острой сосудистой травмы и образования аневризм в отдаленные сроки. Недостатком данных стентов является устройство доставки больших размеров, что ограничивает их использование у маленьких детей. Напротив, в стентах с открытыми ячейками некоторые внутренние точки перегиба структурных компонентов не соединены, что делает их более гибкими, и такие стенты легче приспосабливаются к форме дуги аорты.

Имеются сообщения, что использование покрытых стентов при лечении как нативной КоА, так и рекоарктации у подростков и взрослых пациентов является эффективным и безопасным методом и снижает риск развития аневризм, расслоения и разрыва аорты. По данным исследования Coarctation of the Aorta Stent Trial (COAST II), 158 пациентам, средний возраст которых составлял 19 лет, была выполнена имплантация покрытого стента (Covered Cheatham-Platinum stent). За 30-дневный период наблюдения общий показатель эффективности составил 92%. Не было ни повреждений стенки аорты, ни повторных вмешательств, ни летальных исходов [42]. Это крупное проспективное исследование продемонстрировало безопасность и эффективность покрытых стентов в краткосрочном и среднесрочном периодах наблюдения. Отдаленные результаты исследования COAST II имели субоптимальные результаты: у 44% пациентов имела артериальная гипертензия, требующая медикаментоз-

ного лечения, 21,3% пациентов требовалось повторное транскатетерное вмешательство, у 5% пациентов имелись аневризмы грудной аорты, а у 24,4% был перелом стента [43].

Holzer R., et al. показали относительно высокую частоту перелома баллонрасширяемых стентов [43]. Ранее о таких осложнениях сообщалось в 0,01–0,08% случаев [44]. По данным Cabrelle G., основными причинами перелома баллонрасширяемых стентов является перегрузка давлением, превышающая порог эластичности материала, и пульсирующее напряжение, оказываемое потоком крови на стенки стента из-за анатомических особенностей, таких как кинкинг аорты [44].

По данным другого рандомизированного клинического исследования, в котором участвовали 120 пациентов, проводилось сравнение между покрытым и непокрытым стентом. В исследовании принимал участие 51 подросток (возраст – ≤ 18 лет) и 69 взрослых (возраст – > 18 лет). Пациенты обеих групп были сопоставимы по исходным характеристикам. Не было выявлено существенной разницы между группами в результатах ангиографии и характеристиках стентов. Во время процедуры не было зарегистрировано случаев кровотечений, параплегии, сосудистых осложнений и летальных исходов. При среднем сроке наблюдения 31,1 мес. в группе с применением непокрытого стента наблюдалось статистически незначимое увеличение частоты рекоарктации (6,7 против 0%) и более низкая частота псевдоаневризмы (0 против 3,3%) по сравнению с группой с использованием покрытого стента. Два случая псевдоаневризмы в группе с покрытым стентом возникли на проксимальном конце стента, и оба пациента были успешно пролечены. За период наблюдения был один летальный исход, не связанный с процедурой [45]. Результаты исследования указывают на то, что стентирование КоА у подростков и взрослых непокрытым стентом является безопасной процедурой. Однако покрытые стенты обладают значимым преимуществом: как показало исследование COAST II, применяя стент с покрытием, можно исключить любую травму внутренней стенки аорты.

В настоящее время активно изучается проведение стентирования детям младшего возраста с весом < 20 кг. Баллонрасширяемые стенты могут решить проблемы, возникающие при стентировании КоА у детей младшего возраста. С 2021 г. проводится клиническое исследование стента BabyStent (разрушаемого стента). Первые его результаты нельзя назвать удовлетворительными (гемодинамический результат достигнут лишь у 79% пациентов), тем не менее, данная технология может быть очень перспективна в будущем [6].

В литературе имеются сообщения об использовании биоразлагаемых стентов с целью уменьшения повреждения тканей при последующем хирургическом извлечении [46]. Биоразлагаемый стент расправляет суженный сегмент аорты и растворяется в течение нескольких месяцев. Каркас стента не препятствует дальнейшему росту дистальной дуги и перешейка аорты. Тем не менее, использование данных стентов у маловесных детей является дискуссионным, поскольку на ранних стадиях были отмечены рестенозы и несостоятельность стента [45]. Широкому использованию биоразлагаемых стентов препятствует небольшое количество исследований. Необходимы дальнейшие наблюдения и оценка долгосрочных результатов их применения.

При лечении КоА также активно применяются покрытые стенты, изготовленные из биорезорбируемого полимера, которые растворяются через 3–6 мес. Для доказательства эффективности и безопасности в качестве паллиативной коррекции порока требуется проведение ряда клинических исследований [47].

Сравнительный анализ результатов лечения коарктации аорты

В ретроспективном исследовании Dehaki M., et al., в которое вошли 188 пациентов с КоА в возрасте до 14 лет, сравнивались результаты хирургического лечения разными методиками [48]. Хирургическая коррекция включала пластику аорты синтетической заплатой с использованием Gore-tex или Dacron у 111 (59%) пациентов, резекцию суженного участка аорты с наложением анастомоза «конец в конец» у 39 (20,7%) и истмопластику подключичным лоскутом у 31 (16,5%) пациента. У 78% больных было локальное сужение аорты, а у 22% – протяженное. Период наблюдения длился $81,6 \pm 32,8$ мес. Общая летальность составила 2,6%. Самая высокая частота рекоарктации была выявлена в группе с аортопластикой синтетической заплатой (12,7%) и в группе резекции суженного участка аорты с наложением анастомоза «конец в конец» (10,3%) по сравнению с истмопластикой подключичным лоскутом (3,2%). Частота рекоарктации при протяженных сужениях была значительно выше, чем при локальной обструкции аорты (30 против 4%, $p < 0,001$).

Результаты ретроспективного исследования Mohan U., et al. показали эффективность и безопасность использования больших стентов в краткосрочной перспективе при лечении КоА у маленьких детей [49]. В исследовании принимали участие 60 пациентов, разделенных на две группы: I группа – 22 пациента с массой тела менее 30 кг, II группа – 38 пациентов с массой тела более 30 кг. В обеих группах наблюдалось значительное снижение среднего систолического градиента после стентирования. Также отсутствовали статистически значимые различия между группами по ключевым показателям, включая соотношение участка КоА к нисходящей аорте, остаточный градиент и уменьшение систолического градиента после стентирования.

По данным индийского исследования, проведенного Sen S., et al. в 2018 г., 75 пациентам была выполнена коррекция КоА различными методами: 28 – баллонная ангиопластика (I группа), 47 – хирургическая коррекция (II группа) [50]. В I группе летальных исходов не было, во II группе зарегистрировано два летальных исхода (4,2%). У 63,6% пациентов из I группы и у 17,4% пациентов из II группы возникла необходимость в повторном вмешательстве ($p = 0,007$). При однофакторном анализе остаточный градиент был единственным предиктором повторного вмешательства ($p = 0,04$). Согласно анализу Каплана – Майера, свобода от повторного вмешательства во II группе была достоверно выше, чем в I ($p = 0,028$).

Многоцентровый ретроспективный анализ данных 17 учреждений показал результаты успешного стентирования без значительной остаточной обструкции у 553 из 565 (97,9%) пациентов. Общая частота осложнений составляла 14,3%, при этом осложнения, связанные со стенкой аорты (аневризма, разрыв интимы и диссекция аорты), составили 3,9% [51].

По результатам ретроспективного анализа Forbes T. (2011), в котором сравнивались результаты хирургиче-

ского вмешательства, баллонной ангиопластики и стентирования КоА, частота осложнений была значительно ниже в группе стентирования по сравнению с баллонной ангиопластикой и хирургической коррекцией (2,3; 8,1 и 9,8% соответственно, $p < 0,001$). Повреждение стенки аорты чаще наблюдалось в группе пациентов с применением баллонной ангиопластики, составляя 9,8% ($p < 0,001$) [52].

Ограничения

Настоящий обзор имеет ряд ограничений. Поиск был ограничен двумя базами данных, не включал возможные регистры «серой» литературы. Значительная часть источников представлена ретроспективными одноцентровыми исследованиями, что снижает сопоставимость результатов. Кроме того, выраженная клиническая и методологическая неоднородность публикаций, различия в возрасте пациентов, анатомических вариантах КоА, критериях успешности вмешательства и длительности наблюдения затрудняют прямое сравнение эффективности отдельных методов лечения.

Заключение

КоА остается клинически значимым врожденным пороком сердца, требующим своевременной диагностики, индивидуализированного выбора метода коррекции и пожизненного наблюдения. Современные данные подтверждают, что выбор тактики лечения должен определяться возрастом пациента, анатомией дуги аорты и перешейка, протяженностью сужения, наличием рекоарктации, сопутствующих внутрисердечных аномалий и техническими возможностями центра.

У новорожденных и детей раннего возраста хирургическая коррекция сохраняет ведущую роль, особенно при сочетании КоА с гипоплазией дуги аорты. У детей старшего возраста, подростков и взрослых эндоваскулярные методы, прежде всего стентирование, занимают важное место и во многих случаях являются предпочтительной стратегией благодаря высокой эффективности, меньшей инвазивности и хорошим непосредственным результатам. Баллонная ангиопластика имеет более ограниченные показания и применяется преимущественно при рекоарктации либо как временный, паллиативный или мостовой этап у пациентов критического возраста и высокого риска.

Несмотря на значительный прогресс как в открытой, так и в эндоваскулярной хирургии, ни один из методов не устраняет полностью риск поздних осложнений. Наиболее значимыми проблемами отдаленного периода остаются артериальная гипертензия, рекоарктация, формирование аневризм, повреждение стенки аорты и необходимость повторных вмешательств. В связи с этим все пациенты после коррекции КоА нуждаются в длительном, а фактически пожизненном, динамическом наблюдении с контролем артериального давления и периодической визуализацией аорты.

Декларация ИИ. При создании рукописи и формировании списка литературы авторы не использовали генеративный ИИ ни в одном аспекте работы.

Литература / References

1. Сойнов И.А., Горбатов Ю.Н., Рзаева К.А. и др. Анализ результатов коррекции коарктации с гипоплазией дуги аорты: «ascending sliding»

против пластики дуги аорты заплатой из легочного гомографта. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(2):122–132. DOI: [10.29001/2073-8552-2022-625](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-625) EDN: [TYXXUL](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-625)

2. Сойнов И.А., Ким А.И., Мовсесян Р.Р. и др. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца в Российской Федерации: данные национального регистра за 2024 год. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2026;30(1):5–25. DOI: [10.21688/1681-3472-2026-1-5-25](https://doi.org/10.21688/1681-3472-2026-1-5-25) EDN: [VOGWG](https://doi.org/10.21688/1681-3472-2026-1-5-25)
3. Soinov I.A., Kim A.I., Movsesyan R.R., et al. Surgical Management of congenital heart diseases in the Russian Federation: national registry data for 2024. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2026;30(1):5–25. (In Russ.) DOI: [10.21688/1681-3472-2026-1-5-25](https://doi.org/10.21688/1681-3472-2026-1-5-25) EDN: [VOGWG](https://doi.org/10.21688/1681-3472-2026-1-5-25)
4. Raza S., Aggarwal S., Jenkins P., et al. Coarctation of the Aorta: Diagnosis and Management. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(13):2189. DOI: [10.3390/diagnostics13132189](https://doi.org/10.3390/diagnostics13132189)
5. Egunov O.A., Krivoshechekov E.V., Cetta F., et al. Surgery for aortic reoarctation in children less than 10 years old: A single-center experience in Siberia, Russia. *J. Card. Surg.* 2022;37(6):1627–1632. DOI: [10.1111/jocs.16435](https://doi.org/10.1111/jocs.16435)
6. Кривошеков Е.В., Егунув О.А., Подоксенов А.Ю. и др. Оценка непосредственных результатов хирургической коррекции коарктации аорты в условиях антеградной селективной церебральной перфузии. *Педиатрия*. 2019;98(5):188–195. DOI: [10.24110/0031-403X-2019-98-5-188-195](https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-188-195) EDN: [ETRGV](https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-188-195)
7. Krivoshechekov E.V., Egunov O.A., Podoksenov A.Yu., et al. Assessment of the immediate results of aortic coarctation surgical correction under conditions of antegrade selective cerebral perfusion. *Pediatrics*. 2019;98(5):188–195. DOI: [10.24110/0031-403X-2019-98-5-188-195](https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-188-195) EDN: [ETRGV](https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-188-195)
8. Stiller B., Zartner P., Dahnert I., et al. Prospective multicenter study of the breakable babystent for treatment of aortic coarctation in newborns and infants. *Cath. Cardiovasc. Interv.* 2022;99(5):1529–1537. DOI: [10.1002/ccd.30133](https://doi.org/10.1002/ccd.30133)
9. Agasthi P., Pujari S.H., Tseng A., et al. Management of adults with coarctation of aorta. *World J. Cardiol.* 2020;12(5):167–191. DOI: [10.4330/wjc.v12.i5.167](https://doi.org/10.4330/wjc.v12.i5.167)
10. Bhatt A.B., Lantin-Hermoso M.R., Daniels C.J., et al. Isolated Coarctation of the Aorta: Current Concepts and Perspectives. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:817–866. DOI: [10.3389/fcvm.2022.817-866](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.817-866)
11. Ellesøe S.G., Workman C.T., Bouvagnet P., et al. Familial co-occurrence of congenital heart defects follows distinct patterns. *Eur. Heart J.* 2018;39(12):1015–1022. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx314](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx314)
12. Parker L.E., Landstrom A.P. Genetic etiology of left-sided obstructive heart lesions: a story in development. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(2):019006. DOI: [10.1161/jaha.120.019006](https://doi.org/10.1161/jaha.120.019006)
13. Doshi A.R., Chikkabyrappa S. Coarctation of Aorta in Children. *Cureus*. 2018;10(12):3690. DOI: [10.7759/cj.cur.3690](https://doi.org/10.7759/cj.cur.3690)
14. Велюханов И.А., Амансахатова Е.Н., Бондаренко И.В. и др. Десятилетний опыт применения полнопоточной перфузии для защиты головного мозга и внутренних органов во время реконструктивных операций на дуге аорты у новорожденных. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2026;30(1):90–98. DOI: [10.21688/1681-3472-2026-1-90-98](https://doi.org/10.21688/1681-3472-2026-1-90-98)
15. Velukhanov I.A., Amansakhatova E.N., Bondarenko I.V., et al. Ten years of experience with total perfusion for cerebral and end-organ protection during aortic arch reconstruction in neonates. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2026;30(1):90–98. (In Russ.) DOI: [10.21688/1681-3472-2026-1-90-98](https://doi.org/10.21688/1681-3472-2026-1-90-98)
16. Alkashkari W., Albugami S., Hijazi Z.M. Management of Coarctation of the Aorta in Adult Patients: State of The Art. *J. Korean Circ.* 2019;49(4):298–313. DOI: [10.4070/kcj.2018.0433](https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0433)
17. Румянцев А.А., Тарасов Р.С., Халивопуло И.К. и др. Стентирование критической коарктации аорты у новорожденных: серия клинических случаев. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2025;29(1):99–109. DOI: [10.21688/1681-3472-2025-1-99-109](https://doi.org/10.21688/1681-3472-2025-1-99-109) EDN: [RUSPMT](https://doi.org/10.21688/1681-3472-2025-1-99-109)
18. Romyantseva A.A., Tarasov R.S., Khalivopulo I.K., Shushpannikov P.A., Grishacheva E.O. Stenting of critical aortic coarctation in newborn: a case series. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2025;29(1):99–109. (In Russ.) DOI: [10.21688/1681-3472-2025-1-99-109](https://doi.org/10.21688/1681-3472-2025-1-99-109) EDN: [RUSPMT](https://doi.org/10.21688/1681-3472-2025-1-99-109)
19. Soinov I.A., Kornilov I.A., Gorbatykh A.V., et al. Long-Term Surgical

- Outcomes for Coarctation of the Aorta: A 15-Year Single-Center Experience. *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg.* 2026;17(4):509–517. DOI: [10.1177/21501351251396528](https://doi.org/10.1177/21501351251396528)
16. Mantri S.S., Raju B., Jumah F., et al. Aortic arch anomalies, embryology and their relevance in neuro-interventional surgery and stroke: A review. *Interv. Neuroradiol.* 2022;28(4):489–498. DOI: [10.1177/15910199211039924](https://doi.org/10.1177/15910199211039924)
17. Saliccioli K.B., Zachariah J.P. Coarctation of the Aorta: Modern Paradigms Across the Lifespan. *Hypertension.* 2023;80(10):1970–1979. DOI: [10.1161/Hypertensionaha.123.19454](https://doi.org/10.1161/Hypertensionaha.123.19454)
18. Yu X., Xia L., Jiang Q., et al. Prevalence of Intracranial Aneurysm in Patients with Aortopathy: A Systematic Review with Meta-Analyses. *J. Stroke.* 2020;22(1):76–86. DOI: [10.5853/jos.2019.01312](https://doi.org/10.5853/jos.2019.01312)
19. Crafoord C., Nylin G. Congenital coarctation of the aorta and its surgical treatment. *J. Thorac. Surg.* 1945;14:347. DOI: [10.1016/S0096-5588\(20\)31801-8](https://doi.org/10.1016/S0096-5588(20)31801-8)
20. Kumar T.K., Zurakowski D., Sharma R., et al. Prediction of recurrent coarctation by early postoperative blood pressure gradient. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011;142(5):1130–6,1136.e1. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2011.02.048](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.02.048)
21. Pandey R., Jackson M., Ajab S., et al. Subclavian flap repair: review of 399 patients at median follow-up of fourteen years. *Ann Thorac. Surg.* 2006;81(4):1420–1428. DOI: [10.1016/j.athoracsur.2005.08.070](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.08.070)
22. Sandoval J.P., Kang S.L., Lee K.J., et al. Balloon Angioplasty for Native Aortic Coarctation in 3- to 12-Month-Old Infants. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2020;13(11):008938. DOI: [10.1161/jcin.120.008938](https://doi.org/10.1161/jcin.120.008938)
23. Vasile C.M., Laforest G., Bulescu C., et al. From Crafoord's End-to-End Anastomosis Approach to Percutaneous Interventions: Coarctation of the Aorta Management Strategies and Reinterventions. *J. Clin. Med.* 2023;12(23):7350. DOI: [10.3390/jcm12237350](https://doi.org/10.3390/jcm12237350)
24. Walhout R.J., Lekkerkerker J.C., Oron G.H., et al. Comparison of polytetrafluoroethylene patch aortoplasty and end-to-end anastomosis for coarctation of the aorta. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003;126(2):521–528. DOI: [10.1016/s0022-5223\(03\)00030-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)00030-8)
25. Gross R.E. Treatment of certain aortic coarctations by homologous grafts; a report of nineteen cases. *Ann. Surg.* 1951;134(4):753–768. DOI: [10.1097/0000658-195110000-00020](https://doi.org/10.1097/0000658-195110000-00020)
26. Yousif A., Kloppenburg G., Morshuis W.J., Heijmen R. Repair of adult aortic coarctation by resection and interposition grafting. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016;23(4):526–530. DOI: [10.1093/icvts/ivw206](https://doi.org/10.1093/icvts/ivw206)
27. Amato J.J., Rheinlander H.F., Cleveland R.J. A method of enlarging the distal transverse arch in infants with hypoplasia and coarctation of the aorta. *Ann. Thorac. Surg.* 1977;23(3):261–263. DOI: [10.1016/s0003-4975\(10\)64121-5](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)64121-5)
28. Soynov I.A., Rzaeva K.A., Gorbatykh Y.N., et al. Comparison of Sternotomy Access Versus Thoracotomy Access in the Surgical Treatment of Aortic Coarctation: A Propensity Score-matched Study. *J. Saudi Heart Assoc.* 2024;36(3):305–315. DOI: [10.37616/2212-5043.1396](https://doi.org/10.37616/2212-5043.1396)
29. Gray W.H., Wells W.J., Starnes V.A., Kumar S.R. Arch Augmentation via Median Sternotomy for Coarctation of Aorta With Proximal Arch Hypoplasia. *Ann Thorac. Surg.* 2018;106(4):1214–1219. DOI: [10.37616/2212-5043.1396](https://doi.org/10.37616/2212-5043.1396)
30. Melioli G., Lombardi M., Zaza P., et al. Balloon angioplasty of aortic coarctation in critically ill newborns using axillary artery access. *Ann. Pediatr. Cardiol.* 2020;13(1):67–71. DOI: [10.4103/apc.APC219](https://doi.org/10.4103/apc.APC219)
31. Singer M.I., Rowen M., Dorsey T.J. Transluminal aortic balloon angioplasty for coarctation of the aorta in the newborn. *Am. Heart J.* 1982;103(1):131–132. DOI: [10.1016/0002-8703\(82\)90539-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(82)90539-7)
32. Hartman E.M., Groenendijk I.M., Heuvelman H.M., et al. The effectiveness of stenting of coarctation of the aorta: a systematic review. *EuroIntervention.* 2015;11(6):660–668. DOI: [10.4244/EIJV11I6A133](https://doi.org/10.4244/EIJV11I6A133)
33. Isselbacher E.M., Preventza O., Hamilton Black J., et al. Peer Review Committee Members. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J. Cir.* 2022;146(24):e334–e482. DOI: [10.1161/jcir.0000000000001106](https://doi.org/10.1161/jcir.0000000000001106)
34. Garg G., Goyal N., Mandhan G., Sidana P. Transfemoral balloon angioplasty of severe coarctation of aorta in 1200 g newborn. *Ann Pediatr. Cardiol.* 2017;10(1):95–96. DOI: [10.4103/0974-2069.197047](https://doi.org/10.4103/0974-2069.197047)
35. Rao P.S. Balloon Dilatation in the Management of Congenital Obstructive Lesions of the Heart: Review of Author's Experiences and Observations- Part II. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2023;10(7):288. DOI: [10.3390/jcdd10070288](https://doi.org/10.3390/jcdd10070288)
36. Früh S., Knirsch W., Dodge-Khatami A., et al. Comparison of surgical and interventional therapy of native and recurrent aortic coarctation regarding different age groups during childhood. *Eur. J. Cardioth. Surg.* 2011;39(6):898–904. DOI: [10.1016/j.ejcts.2010.09.048](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.09.048)
37. Harris K.C., Du W., Cowley C.G., et al. Congenital Cardiac Intervention Study Consortium (CCISC). A prospective observational multicenter study of balloon angioplasty for the treatment of native and recurrent coarctation of the aorta. *Cath. Cardiovasc. Interv.* 2014;83(7):1116–1123. DOI: [10.1002/ccd.25284](https://doi.org/10.1002/ccd.25284)
38. Sinelnikov Y.S., Kornilov I.A., Soynov I.A. Pseudoaneurysm and aorto-bronchial fistula following balloon dilation of recoarctation. *Cardiol. Young.* 2016 26(3):596–598. DOI: [10.1017/S1047951115001584](https://doi.org/10.1017/S1047951115001584)
39. Yang L., Chua X., Rajgor D.D., et al. A systematic review and meta-analysis of outcomes of transcatheter stent implantation for the primary treatment of native coarctation. *J. Int. Cardiol.* 2016;223:1025–1034. DOI: [10.1016/j.ijcard.2016.08.295](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.295)
40. Stegeman R., Breur J.M.P.J., Heuser J., et al. Primary coronary stent implantation is a feasible bridging therapy to surgery in very low birth weight infants with critical aortic coarctation. *Int. J. Cardiol.* 2018;261:62–65. DOI: [10.1016/j.ijcard.2018.03.009](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.009)
41. Рзаева К.А., Соинов И.А., Горбатьких А.В., и др. Оптимальны ли результаты паллиативного стентирования у новорожденных с критической коарктацией аорты? *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2023;3(65):277–285. DOI: [10.24022/0236-2791-2023-65-3-277-285](https://doi.org/10.24022/0236-2791-2023-65-3-277-285) EDN: RPHUCZ
- Рзаева К.А., Соинов И.А., Горбатьких А.В., et al. Palliative stenting of aortic coarctation in critically ill newborns. *J. of Thorac. and Cardiovas. Surgery.* 2023;65(3):277–285. (In Russ.). DOI: [10.24022/0236-2791-2023-65-3-277-285](https://doi.org/10.24022/0236-2791-2023-65-3-277-285) EDN: RPHUCZ
42. Taggart N.W., Minahan M., Cabalka A.K., et al. COAST II Investigators. Immediate Outcomes of Covered Stent Placement for Treatment or Prevention of Aortic Wall Injury Associated With Coarctation of the Aorta (COAST II). *J. JACC Cardiovasc. Interv.* 2016;9(5):484–493. DOI: [10.1016/j.jcin.2015.11.038](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.11.038)
43. Holzer R.J., Gauvreau K., McEnaney K., et al. Long-Term Outcomes of the Coarctation of the Aorta Stent Trials. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2021;14(6):e010308. DOI: [10.1161/jcin.120.010308](https://doi.org/10.1161/jcin.120.010308)
44. Cabrelle G. A case of AndraStent fracture in a patient with aortic coarctation: a review of the literature. *Cardiol. Young.* 2020;30(7):1035–1038. DOI: [10.1017/S1047951120001304](https://doi.org/10.1017/S1047951120001304)
45. Sohrabi B., Jamshidi P., Yaghoobi A., et al. Comparison between covered and bare Cheatham-Platinum stents for endovascular treatment of patients with native post-ductal aortic coarctation: immediate and intermediate-term results. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2014;7(4):416–423. DOI: [10.1016/j.jcin.2013.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.11.018)
46. Sallmon H., Berger F., Cho M.Y., Opgen-Rhein B. First use and limitations of Magmaris® bioresorbable stenting in a low birth weight infant with native aortic coarctation. *Cath. Cardiovasc. Interv.* 2019;93(7):1340–1343. DOI: [10.1002/ccd.28300](https://doi.org/10.1002/ccd.28300)
47. Schranz D., Zartner P., Michel-Behnke I., Akintürk H. Bioabsorbable metal stents for percutaneous treatment of critical recoarctation of the aorta in a newborn. *Cath. Cardiovasc. Interv.* 2006;67(5):671–673. DOI: [10.1002/ccd.20756](https://doi.org/10.1002/ccd.20756)
48. Dehaki M.G., Ghavidel A.A., Givtaj N., et al. Recurrence rate of different techniques for repair of coarctation of aorta: A 10 years' experience. *Ann Pediatr. Cardiol.* 2010;3(2):123–126. DOI: [10.4103/0974-2069.74038](https://doi.org/10.4103/0974-2069.74038)
49. Mohan U.R., Danon S., Levi D., et al. Stent implantation for coarctation of the aorta in children <30 kg. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2009;2(9):877–883. DOI: [10.1016/j.jcin.2009.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.07.002)
50. Sen S., Garg S., Rao S.G., Kulkarni S. Native aortic coarctation in neonates and infants: Immediate and midterm outcomes with balloon angioplasty and surgery. *Ann Pediatr. Cardiol.* 2018;11(3):261–266. DOI: [10.4103/apc.APC_165_17](https://doi.org/10.4103/apc.APC_165_17)
51. Forbes T.J., Garekar S., Amin Z., et al. Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium (CCISC). Procedural results and acute complications in stenting native and recurrent coarctation of the aorta in patients over 4 years of age: a multi-institutional study. *J. Cath. Cardiovasc. Interv.* 2007;70(2):276–285. DOI: [10.1002/ccd.21164](https://doi.org/10.1002/ccd.21164)
52. Forbes T.J., Kim D.W., Du W., et al. CCISC Investigators. Comparison of surgical, stent, and balloon angioplasty treatment of native coarctation of the aorta: an observational study by the CCISC (Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58(25):2664–2674. DOI: [10.1016/j.jacc.2011.08.053](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.053)

Информация о вкладе авторов

Магбулова С.А. – концепция и дизайн, написание статьи, исправление статьи; Рзаева К.А. – концепция и дизайн, исправление статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Войтов А.В. – концепция и дизайн, исправление статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Амансахатова Е.Н. – концепция и дизайн, написание статьи, исправление статьи; Соинов И.А. – концепция и дизайн, написание статьи, исправление статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Магбулова Сайхуна Ахмадовна, аспирант, НИО ВПС, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия, e-mail: sayhunamagbulova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8935-4216>.

Рзаева Ксения Асифовна, канд. мед. наук, врач-рентгеноваскулярный хирург, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ksusha.rzaeva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7254-0733>.

Войтов Алексей Викторович, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, научный сотрудник, НИО ВПС, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия, e-mail: alex99.88@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-4899>.

Амансахатова Екатерина Назаровна, стажер-исследователь, НИО ВПС, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия, e-mail: e.amansakhatova@g.nsu.ru; <http://orcid.org/0009-0008-3193-4160>.

Соинов Илья Александрович, д-р мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, руководитель НИО ВПС, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия, e-mail: i_soynov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3691-2848>.

Поступила 14.09.2024;
рецензия получена 07.04.2025;
принята к публикации 29.07.2026.

Information on author contributions

Magbulova S.A. – concept and design, writing the article, correcting the article; Rzaeva K.A. – concept and design, correcting the article, approving the final version of the article; Voitov A.V. – concept and design, correcting the article, approving the final version of the article; Amansakhatova E.N. – concept and design, writing the article, correcting the article; Soynov I.A. – concept and design, writing the article, correcting the article, approving the final version of the article.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Saihuna A. Magbulova, Graduate Student, Scientific Research Department, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia, e-mail: sayhunamagbulova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8935-4216>.

Kseniya A. Rzaeva, Cand. Sci. (Med.), Endovascular Surgeon, Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: ksusha.rzaeva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7254-0733>.

Aleksey V. Voitov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Research Scientist, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia, e-mail: alex99.88@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-4899>.

Ekaterina N. Amansakhatova, Research Intern, Scientific Research Department, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia, e-mail: e.amansakhatova@g.nsu.ru; <http://orcid.org/0009-0008-3193-4160>.

Ilya A. Soynov, Dr. Med. Sci., Cardiovascular Surgeon, Head of the Scientific Research Department, Meshalkin National Medical Research Center, e-mail: i_soynov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3691-2848>.

Received 14.09.2024;
review received 07.04.2025;
accepted for publication 29.07.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-64-73>
УДК 616.12-008.46-002.2-053.9:616-056.257:616-009.17-08:612.087.1

Взаимосвязь патологических фенотипов состава тела с неблагоприятными исходами заболевания у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью: возможности биоимпедансного анализа

Кобалава Ж.Д., Ал Аутаири А., Яковенко В.А., Моисеева А.Ю.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН),
117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Аннотация

Введение. Нарушения структуры тела, такие как саркопения, саркопеническое ожирение и кахексия, могут играть ключевую роль в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН). Тем не менее, диагностика этих состояний затруднена из-за отсутствия единых подходов к их определению. Ранее предложенные алгоритмы выявления кахексии и саркопении у пациентов пожилого возраста сложно применять в клинической практике. В этой связи актуальным становится неинвазивное изучение состава тела у пациентов старческого возраста с ХСН, например, с помощью биоимпедансного анализа (БИА).

Цель исследования: определить наиболее частые патологические фенотипы состава тела у пациентов старческого возраста с ХСН и установить их взаимосвязь с неблагоприятными исходами заболевания.

Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование включены 250 пациентов (медиана возраста – 83,0 [77,0–86,0] года), последовательно госпитализированных в многопрофильный стационар по поводу декомпенсации ХСН. Для оценки состава тела выполняли БИА (анализатор ABC-01 «Медасс», Россия) на 5–7-й день госпитализации, по результатам которого пациентов разделяли на 5 фенотипов состава тела: норма, ожирение, саркопеническое ожирение (по критериям ESPEN/EASO 2022), саркопения (по критериям EWGSOP2) и кахексия (по критериям Ballyuzek M.F., 2015). Для изучения прогностической значимости нарушений в составе тела оценивалась комбинированная конечная точка, включающая смерть от всех причин и повторные госпитализации по поводу ХСН в течение 12 мес.

Результаты. У пациентов старческого возраста с ХСН наиболее частым фенотипом являлось ожирение (48,0%, $n = 120$), реже отмечалось саркопеническое ожирение (24,0%, $n = 60$), саркопения (6,0%, $n = 15$) и кахексия (2,0%, $n = 5$). В зависимости от фенотипов состава тела пациенты не различались по фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), во всех группах встречалась преимущественно сохраненная ФВ. Пациенты с кахексией, саркопенией и саркопеническим ожирением отличались меньшей переносимостью физической нагрузки, чаще наблюдались III–IV функциональный класс по NYHA и более тяжелая стадия недостаточности кровообращения. Наличие саркопенического ожирения или саркопении увеличивает шансы событий комбинированной конечной точки в 2,3 раза (ОШ = 2,3; 95% ДИ ОШ 1,2–4,4; $p < 0,05$), госпитальной летальности в 2,9 раза (ОШ = 2,9; 95% ДИ ОШ 1,4–6,4; $p < 0,05$).

Заключение. Мышечная масса оказывает защитное действие у пациентов старческого возраста с ХСН, тогда как саркопеническое ожирение и саркопения связаны с худшими исходами. БИА состава тела является относительно простым и точным в этой когорте пациентов, а также позволяет выявить у пациентов с ХСН двойную патологию: типичную для декомпенсации ХСН гипергидратацию и сопутствующие ей признаки прогрессирующей саркопении и клеточной дисфункции.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность; саркопения; саркопеническое ожирение; мышечная масса; состав тела; биоимпедансное исследование; старческий возраст.
Финансирование:	работа выполнена в рамках гранта РУДН № 034313-0-000.
Соответствие принципам этики:	исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (протокол № 29 от 20.06.2024 г.).

Для цитирования:

Кобалава Ж.Д., Ал Аутаири А., Яковенко В.А., Моисеева А.Ю. Взаимосвязь патологических фенотипов состава тела с неблагоприятными исходами заболевания у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью: возможности биоимпедансного анализа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2026;41(3):64–73. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-64-73>

Relationship of pathological phenotypes of body composition with adverse outcomes in elderly patients with chronic heart failure: opportunities for bioimpedance analysis

Kobalava Zh.D., Al-Altairi A., Yakovenko V.A., Moiseeva A.Yu.

Russian People's Friendship University (RUDN University), 6, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation

Abstract

Introduction. Body structure abnormalities such as sarcopenia, sarcopenic obesity, and cachexia can play a key role in the development and progression of chronic heart failure (CHF). However, diagnosis of these conditions is challenging due to the lack of unified approaches to their definition. Previously proposed algorithms for identifying cachexia and sarcopenia in elderly patients are difficult to apply in clinical practice. Therefore, noninvasive body composition assessment in elderly patients with CHF, such as bioelectrical impedance analysis (BIA), is becoming relevant.

Aim: To determine the most frequent pathological phenotypes of body composition in elderly patients with CHF and establish their relationship with adverse disease outcomes.

Material and Methods. The prospective observational study included 250 patients (median age 83.0 [77.0-86.0] years) consecutively hospitalized in a multidisciplinary hospital for CHF decompensated. To assess body composition, a bioinformatics analyzer (BIA) (ABC-01 Medass analyzer, Russia) was performed on days 5-7 of hospitalization. According to the results, patients were divided into five body composition phenotypes: normal, obese, sarcopenic obesity (according to ESPEN/EASO 2022 criteria), sarcopenia (according to EWGSOP2 criteria), and cachexia (according to Ballyuzek MF, 2015 criteria). To study the prognostic significance of body composition abnormalities, a composite endpoint was assessed, including all-cause mortality and recurrent hospitalizations for CHF within 12 months.

Results. When analyzing body composition phenotypes according to BIA in elderly patients with CHF, the most common phenotype was obesity (48.0%, $n = 120$), less common were sarcopenic obesity (24.0%, $n = 60$), sarcopenia (6.0%, $n = 15$), and cachexia (2.0%, $n = 5$). Depending on body composition phenotypes, patients did not differ in left ventricular ejection fraction; a predominantly preserved ejection fraction was observed in all groups. Patients with cachexia, sarcopenia, and sarcopenic obesity were characterized by lower exercise tolerance, NYHA functional class III-IV, and a more severe stage of circulatory failure. The presence of sarcopenic obesity or sarcopenia increases the risk of the combined primary endpoint by 2.3 times (OR 2.3; 95% CI 1.2-4.4, $p < 0.05$) and in-hospital mortality by 2.9 times (OR 2.9; 95% CI 1.4-6.4, $p < 0.05$).

Conclusion. Muscle mass has a protective effect in elderly patients with CHF, whereas sarcopenic obesity and sarcopenia are associated with worse outcomes. Bioimpedance analysis of body composition is relatively simple and accurate in this patient cohort and allows for the detection of dual pathology in patients with CHF: hyperhydration typical of CHF decompensation and associated signs of progressive sarcopenia and cellular dysfunction.

Keywords:	chronic heart failure; sarcopenia; sarcopenic obesity; muscle mass; body composition; bioimpedance study; senile age.
Funding:	RUDN University Grant No. 034313-0-000.
Compliance with ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was carried out in accordance with Good Clinical Practice standards, the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee of the Medical Institute of the Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (protocol No. 29 dated June 20, 2024).
For citation:	Kobalava Zh.D., Al-Altairi A., Yakovenko V.A., Moiseeva A.Yu. Relationship of pathological phenotypes of body composition with adverse outcomes in elderly patients with chronic heart failure: opportunities for bioimpedance analysis. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):64–73. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-64-73

Введение

Нарушения в составе тела, связанные с развитием саркопении, саркопенического ожирения и кахексии, могут быть причиной патофизиологии и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако выявление таких состояний остается сложной задачей – ранее предложены трудно применимые в клинической практике алгоритмы диагностики кахексии и саркопении у пациентов старческого возраста [1]. Актуальным является изучение состава тела пациентов с ХСН старческого возраста неинвазивным методом диагностики, например, методом измерения биологического импеданса для выявления группы риска развития саркопении.

Саркопения определяется как уменьшение массы скелетных мышц, связанное со снижением их силы и функциональности, при сохранении жировой массы [2]. Когда саркопения сочетается с увеличением жировой массы (т. е. с ожирением), она определяется как саркопеническое ожирение [3]. Из-за отсутствия четких критериев для определения саркопении и саркопенического ожирения, а также инструментов для оценки состава тела выявляемость обоих состояний в общей популяции составляет от 5 до 20% у взрослых старше 60 лет и может достигать 50% у людей в возрасте 80 лет и старше [4, 5].

Цель исследования: определить наиболее частые патологические фенотипы состава тела у пациентов старческого возраста с ХСН и установить их взаимосвязь с неблагоприятными исходами заболевания.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование включались пациенты старше 75 лет, последовательно госпитализированные с декабря 2023 по июнь 2024 г. в многопрофильный стационар по поводу декомпенсации ХСН, подписавшие информированное согласие на сбор обезличенных медицинских данных. В исследовании приняли участие 250 пациентов, медиана возраста составила 83,0 [77,0–86,0] года, 41,6% ($n = 104$) из были мужчины. Пациенты с острыми инфекционными заболеваниями (< 4 нед.), острым инфарктом миокарда (< 6 мес.), активным онкологическим заболеванием, отечным синдромом иной этиологии, тяжелыми сопутствующими заболеваниями: хроническими заболеваниями легких, со скоростью клубочковой фильтрации < 15 мл/мин/1,73 м², с тяжелыми заболеваниями печени (трансаминазы > 5 норм) в эксперимент не вошли. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (протокол № 29 от 20.06.2024 г.).

Для оценки состава тела выполняли биоимпедансный анализ (БИА) (анализатор ABC-01 «Медасс», Россия) на 5–7-й день госпитализации, по результатам которого пациентов разделяли на 5 фенотипов состава тела: норма, ожирение, саркопеническое ожирение, саркопения и кахексия.

Современное определение саркопении основывается на выявлении низкой мышечной силы в сочетании с низкой мышечной массой. В качестве скринингового инструмента для оценки риска развития данного состояния применяется опросник SARC-F (сила (S), помощь при

ходьбе (A), подъем со стула (R), подъем по лестнице (C) и падения (F), оцениваемые по шкале от 0 до 2 баллов от «совсем нет» до «очень сложно» с последующим подсчетом суммарного балла (из 10)). Рекомендуемое пороговое значение для диагностики саркопении составляет ≥ 4 баллов. Далее, согласно рекомендациям EWGSOP2, необходимо проводить оценку мышечной силы, затем мышечной массы, и оценку функциональных возможностей скелетной мускулатуры. Саркопения считается вероятной при наличии низкой мышечной силы. Диагноз саркопении подтверждается наличием низкого количества или качества мышц. При обнаружении низкой мышечной силы, низкого количества/качества мышц и низкой физической работоспособности саркопения считается тяжелой [2].

В нашем исследовании оценка мышечной силы проводилась с использованием теста «пятикратный подъем со стула». Показатель, превышающий 15 с, расценивался как критерий низкой мышечной силы.

Мышечная масса косвенно определялась при БИА на основе измерения электрического сопротивления различных его участков. С помощью данного анализа получали несколько параметров компонентного состава тела: индекс массы тела (ИМТ), жировая масса, тощая масса, активная клеточная масса, скелетно-мышечная масса, общая жидкость, внеклеточная жидкость. Далее рассчитывали аппендикулярную массу скелетной мускулатуры (АСМ), представляющую собой сумму скелетной мускулатуры верхних и нижних конечностей с помощью уравнения [6]:

$$АСМ = -3,964 + (0,227 \times RI) + (0,095 \times \text{масса, кг}) + (1,384 \times \text{пол}) + (0,064 \times X_c),$$

где пол (мужчины = 1; женщины = 0), RI – электрическое сопротивление тела, нормированное к росту ($RI = \text{рост}^2 / R$), см²/Ом, X_c – реактивное сопротивление, Ом.

Нормальные значения АСМ для мужчин составляют более 20 кг, для женщин – более 15 кг [2].

Далее рассчитывали индекс АСМ как отношение АСМ (кг) к квадрату роста в метрах. Нормальным индексом АСМ считали для мужчин не менее 7,0 кг/м², для женщин – не менее 5,5 кг/м² [2, 7].

При сочетании у пациента снижения мышечной силы скелетной мускулатуры и АСМ (индекса АСМ) можно говорить о наличии у пациента саркопении [7]. Согласно критериям EWGSOP2, саркопения определяется при низкой мышечной силе в сочетании с низкой мышечной массой [2]:

- 1) АСМ: мужчины < 20 кг; женщины < 15 кг;
- 2) индекс АСМ: мужчины $< 7,0$ кг/м²; женщины $< 5,5$ кг/м².

Для определения скорости ходьбы использовался тест оценки скорости ходьбы на расстояние 4 м, саркопения подтверждалась при значении $< 0,8$ м/с, или краткая батарея тестов физического функционирования (Short Physical Performance Battery, SPPB), саркопения подтверждалась при значении 8 баллов и ниже.

Для диагностики саркопенического ожирения использовался алгоритм Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN) и Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO) [8]. В соответствии с данным консенсусом, скринингу подлежат лица с повышенным ИМТ и/или увеличенной окружностью талии при наличии у них признаков саркопении (рис. 1).

Оценка саркопенического ожирения Консенсусное заявление ESPEN/EASO 2022



Рис. 1. Алгоритм диагностики саркопенического ожирения согласно консенсусу ESPEN/EASO, 2022 (по Donini L.M., et al. [8])

Примечание: ЖМ – жировая масса, СММ – скелетно-мышечная масса, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объем талии, БИА – биоимпедансный анализ.

Fig. 1. Algorithm for the diagnosis of sarcopenic obesity according to the ESPEN/EASO consensus, 2022 (according to Donini L.M., et al. [8])

Note: ЖМ – fat mass, СММ – skeletal muscle mass, ИМТ – body mass index, ОТ – waist circumference, БИА – bioimpedance analysis.

Сердечная кахексия определялась, если у пациента имелась потеря веса >5% за последние 12 мес. и были выявлены 3 из 5 следующих критериев [9]:

- 1) С-реактивный белок > 10 мг/л.
- 2) Гемоглобин < 12 г/дл.
- 3) Альбумин < 35 г/л.
- 4) Усталость, снижение мышечной силы.
- 5) Анорексия, низкая безжировая масса тела.

Индексы воспаления были рассчитаны по следующим формулам:

– Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) = отношение в абсолютных единицах нейтрофилов / лимфоцитов, в 1 мкл, 10^3 .

– Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ) = отношение тромбоцитов / лимфоциты в 1 мкл, 10^3 .

– Индекс системного иммунного воспаления (ИСИВ) = нейтрофилы × тромбоциты / лимфоциты, в 1 мкл, 10^3 .

Для изучения прогностической значимости нарушений в составе тела оценивалась комбинированная конечная точка, включающая смерть от всех причин и повторные госпитализации по поводу ХСН в течение 12 мес.

Статистический анализ проводили в пакете программ IBM SPSS STATISTICS, Version 27. Количественные переменные описывали средним значением (M) и стандартным отклонением (SD) при нормальном распределении или медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (IQR), Me [$Q1$ – $Q3$] – при отсутствии нормального распределения. Категориальные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (в %) частотами. Сравнение количественных переменных в трех и более независимых группах осуществляли с помощью критерия

Краскела – Уоллиса. Для сравнения частоты встречаемости в независимых группах использовали χ^2 -критерий Пирсона. Оценку статистической значимости различий выживаемости в двух выбранных группах проводили с помощью анализа выживаемости Каплана – Майера и лог-рангового критерия. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

В исследование включены 250 пациентов старше 75 лет, которые были госпитализированы в стационар по поводу ХСН. Сохранная фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) преобладала и составила 63,6% ($n = 159$), несколько реже встречались умеренно сниженная ФВ ЛЖ – 15,2% ($n = 38$) и низкая ФВ ЛЖ – 21,2% ($n = 53$). Пациенты характеризовались высокой коморбидностью, индекс Чарльсона составил $8,0 \pm 1,5$ балла (табл. 1).

БИА был выполнен в момент относительной стабилизации, на 5–7-й день госпитализации, тем не менее, у части пациентов сохранялась гипергидратация. Параллельно с нарушениями водного баланса выявлены значительные изменения нутритивного статуса. Несмотря на медианный ИМТ, соответствующий избыточной массе ($28,3 \text{ кг/м}^2$), наблюдается низкий фазовый угол, что свидетельствует о снижении физической переносимости, гиподинамии и является маркером тяжелого катаболического состояния, саркопении и белково-энергетической недостаточности. Это подтверждается анализом компонентного состава: доля активной клеточной массы и, что особенно важно, доля скелетно-мышечной массы имеют низкие значения, указывая на потерю мышечной ткани. При этом сохраненная медиана жировой массы позволяла

Таблица 1. Характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью согласно клинко-демографическим параметрам и сопутствующим заболеваниям

Table 1. Characteristics of patients with chronic heart failure according to clinical and demographic parameters and comorbidities

Показатель	XCH, n = 250
Мужчины, n (%)	104 (41,6)
Возраст, лет, Me [IQR]	83,0 [77,0–86,0]
≥ 90 лет, n (%)	32 (12,8)
Артериальная гипертония, n (%)	235 (94)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	192 (76,8)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	105 (42,0)
Фибрилляция предсердий, n (%)	156 (62,4)
NYHA II ФК, n (%)	46 (18,4)
III ФК, n (%)	182 (72,8)
IV ФК, n (%)	22 (8,8)
Стадия НК 2А, n (%)	42 (16,8)
Стадия НК 2Б, n (%)	208 (83,2)
Внутрисердечное устройство, n (%)	31 (12,4)
Хроническая болезнь почек, n (%)	190 (76,0)
Инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, n (%)	90 (36,0)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	64 (25,0)
ХОБЛ/Бронхиальная астма вне обострения, n (%)	45 (18,0)
Анемия легкой степени тяжести, n (%)	154 (61,6)
Индекс Чарльсона, баллы, M±SD	8,0±1,5
Шкала ШОКС, баллы, Me [IQR]	7,0 [6,0–8,0]
Т6МХ (м), Me [IQR]	255,5 [211,0–299,0]

Примечание: NYHA – классификация по Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association), НК – недостаточность кровообращения, Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы, ФК – функциональный класс, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациента с хронической сердечной недостаточностью.

ет говорить о феномене саркопенического ожирения, когда потеря мышечной массы сочетается с относительным сохранением или избытком жира (табл. 2).

В таблице 3 приведены результаты сравнения показателей состава тела по БИА, которые свидетельствуют о том, что у большинства пациентов старческого возраста с ХСН наблюдалось снижение активной клеточной массы, тощей массы тела и скелетно-мышечной массы тела, тогда как ИМТ и жировая масса тела были преимущественно выше нормы.

При анализе фенотипов состава тела по БИА у пациентов старческого возраста с ХСН наиболее часто выявляемым фенотипом являлось ожирение (48,0%, n = 120),

реже отмечалось саркопеническое ожирение (24,0%, n = 60) или норма (20,0%, n = 50) (рис. 2).

В зависимости от фенотипов состава тела пациенты не различались по ФВ ЛЖ, во всех группах встречалась преимущественно сохраненная ФВ. Пациенты с кахексией, саркопенией и саркопеническим ожирением отличались меньшей переносимостью физической нагрузки (меньше пройденное расстояние по тесту 6 минутной ходьбы), чаще наблюдался III–IV функциональный класс по NYHA и более тяжелая стадия недостаточности кровообращения (табл. 4).

В лабораторных показателях во всех группах пациентов старческого возраста с ХСН отмечалось повыше-

Таблица 2. Результаты биоимпедансного исследования госпитализированных пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью

Table 2. Results of bioimpedance study in hospitalized elderly patients with chronic heart failure

Показатель	XCH, n = 250
Активное сопротивление 50 кГц, Me [IQR]	459,0 [389,0–515,0]
Реактивное сопротивление 50 кГц, Me [IQR]	34,0 [26,0–42,0]
Импеданс Z (БИА), Me [IQR]	436,0 [397,0–514,0]
Индекс гипергидратации, M±SD	2,0 [1,0–3,0]
Общая жидкость, кг, Me [IQR]	40,8 [35,8–45,8]
Внеклеточная жидкость, кг, Me [IQR]	17,0 [15,1–19,2]
Избыток внеклеточной жидкости, кг, Me [IQR]	3,0 [1,5–5,1]
Фазовый угол, градусы, Me [IQR]	4,2 [3,8–4,8]
Активная клеточная масса, кг, Me [IQR]	24,8 [20,7–29,8]
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [IQR]	28,3 [24,8–33,9]
Жировая масса, кг, Me [IQR]	20,1 [12,5–31,4]
Тощая масса, кг, Me [IQR]	54,1 [47,6–62,9]
Доля активной клеточной массы, %, Me [IQR]	44,6 [41,0–49,9]
Скелетно-мышечная масса, кг, Me [IQR]	25,4 [21,2–32,4]
Доля скелетно-мышечной массы, %, Me [IQR]	44,7 [41,6–48,5]
Аппендикулярная скелетно-мышечная масса, кг, Me [IQR]	39,6 [34,1–42,2]
Индекс аппендикулярной скелетно-мышечной массы, Me [IQR]	14,5 [11,3–17,5]

Таблица 3. Распределение пациентов с хронической сердечной недостаточностью в группы относительно нормы основных показателей биоимпедансного анализа (ниже нормы, норма, выше нормы)**Table 3.** Distribution of patients with chronic heart failure into groups relative to the norm of main bioimpedance analysis parameters (below normal, normal, above normal)

Показатель	Ниже нормы, n (%)	Норма, n (%)	Выше нормы, n (%)	p
Активная клеточная масса, кг	105 (42,0)	47 (18,8)	98 (39,2)	0,01
Индекс массы тела, кг/м ²	45 (18,0)	80 (32,0)	125 (50,0)	0,02
Жировая масса, кг	43 (17,2)	85 (34,0)	122 (48,8)	0,04
Тощая масса, кг	105 (42,0)	75 (30,0)	70 (28,0)	0,02
Доля активной клеточной массы, %	113 (45,2)	93 (37,2)	44 (17,6)	0,01
Скелетно-мышечная масса, кг	113 (45,2)	94 (37,6)	50 (20,0)	0,03
Доля скелетно-мышечной массы, %	103 (41,2)	90 (36,0)	57 (22,8)	0,01

	Норма, n (%)	Ожирение, n (%)	Сердечная кахексия, n (%)	Саркопения, n (%)	Саркопеническое ожирение, n (%)
Жировая масса	↔	↑↑	↔↓	↔	↑↑
Скелетно-мышечная масса	↔	↑	↔↓	↓	↓
Безжировая масса	↔	↑	↔↓	↓	↓
Тощая масса	↔	↑	↔↓	↓	↓
Всего пациентов (n=250)	50 (20,0)	120 (48,0)	5 (2,0)	15 (6,0)	60 (24,0)

Рис. 2. Фенотипы состава тела по биоимпедансному анализу у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью
Fig. 2. Phenotypes of body composition according to BIA in elderly patients with CHF**Таблица 4.** Клинико-демографические параметры в группах в зависимости от фенотипа состава тела у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью**Table 4.** Clinical and demographic parameters in groups depending on the body composition phenotype in elderly patients with CHF

Показатель	Норма, n = 50; 20,0%	Ожирение, n = 120; 48,0%	Кахексия, n = 5; 2,0%	Саркопения, n = 15; 6,0%	Саркопеническое ожирение, n = 60; 24,0%	p
Мужчины, n (%)	23 (46,0)	47 (39,2)	3 (60,0)	9 (60,0)	22 (36,7)	0,04
Возраст, лет, Me [IQR]	83,0 [77,3–86,0]	82,0 [77,0–85,3]	87,0 [86,0–88,0]	84,0 [78,5–88,0]	80,0 [77,0–86,0]	0,03
Возраст ≥ 90 лет, n (%)	8 (16,0)	13 (10,8)	0 (0)	3 (20,0)	8 (13,3)	0,04
Индекс Чарльсона, баллов, M±SD	8,0±1,5	8,0±1,5	8,0±1,5	9,0±1,6	9,0±1,6	≥ 0,05
ФВ ЛЖ, % Me [IQR]	50,0 [31,3–55,0]	53,0 [45,0–56,0]	51,0 [50,0–55,0]	52,0 [49,5–56,0]	51,0 [51,5–55,0]	≥ 0,05
Сохраненная ФВ ЛЖ, n (%)	26 (52,0)	78 (65,0)	4 (80,0)	11 (73,3)	39 (65,0)	≥ 0,05
Умеренно сниженная ФВ ЛЖ, n (%)	7 (14,0)	23 (19,1)	0 (0)	3 (20,0)	10 (16,7)	≥ 0,05
Низкая ФВ ЛЖ, n (%)	17 (34,0)	19 (15,8)	1 (20,0)	1 (6,7)	11 (18,3)	0,04
Т6МХ (м), Me [IQR]	288,0 [149,0–311,0]	299,0 [151,0–313,0]	140,0 [135,0–215,0]	145,0 [143,0–289,0]	210,0 [149,0–302,0]	0,04
NYHA						
II ФК, n (%)	10 (20,0)	24 (20,0)	1 (20,0)	3 (20,0)	8 (13,3)	≥ 0,05
III ФК, n (%)	36 (72,0)	89 (74,1)	4 (80,0)	8 (53,3)	45 (75,0)	0,02
IV ФК, n (%)	4 (8,0)	7 (5,8)	0 (0)	4 (26,6)	7 (11,6)	0,04
Стадия НК 2А, n (%)	9 (18,0)	20 (16,6)	0 (0)	5 (33,3)	7 (11,6)	≥ 0,05
Стадия НК 2Б, n (%)	37 (74,0)	93 (77,5)	5 (100)	6 (40,0)	48 (80,0)	0,03

ние маркеров иммунного воспаления (НЛИ, ТЛИ, ИСИВ), значимых различий в зависимости от фенотипов состава тела не получено (табл. 5).

При анализе частоты комбинированной конечной точки самыми неблагоприятными оказались фенотипы саркопении или саркопенического ожирения (рис. 3). В анализе выживаемости эти фенотипы были объединены в одну группу. Пациенты с кахексией также были исключены из дальнейшего анализа из-за их малого количества. Наличие саркопенического ожирения/саркопении увеличивает шансы неблагоприятных событий (комбинированной конечной точки) по сравнению с фенотипом «норма» в 2,3 раза (ОШ = 2,3; 95% ДИ ОШ 1,2–4,4; $p < 0,05$), госпитальной летальности в 2,9 раза (ОШ = 2,9; 95% ДИ ОШ 1,4–6,4; $p < 0,05$).

Таким образом, традиционная оценка нутритивного статуса у пациентов с ХСН, основанная на ИМТ или антропометрии, является недостаточной и зачастую вводящей в заблуждение, особенно в гериатрической популяции. У пожилых пациентов ИМТ не отражает критически важного распределения между мышечной, жировой и жидкостной компонентами организма. Внедрение методов анализа состава тела (таких как биоимпедансометрия) и последующая стратификация пациентов по конкретным фенотипам (норма, саркопения, ожирение, саркопеническое ожирение, кахексия) представляется особенно важной в клинической практике, так как при стандартном подходе частота встречаемости саркопении и саркопенического ожирения может быть недооцененной.

Обсуждение

В зарубежной научной литературе встречаются единичные исследования, посвященные комплексной оценке фенотипов состава тела (саркопении, кахексии, саркопенического ожирения, ожирения и нормы) у пациентов старческого возраста с ХСН, а также изучению частоты встречаемости и их прогностического значения. Малое количество исследований может быть связано с отсутствием четких критериев для определения фенотипов состава тела и сложными методами диагностики. Для фенотипирования пациентов по составу тела предложены антропометрические методики (определение ИМТ, окружности талии, окружности бедер, толщины кожных

складок) и инструментальные (биоимпедансное исследование, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) [10].

В отличие от антропометрических измерений, инструментальные методики позволяют получить более точные и надежные результаты. Золотым стандартом в оценке состава тела является компьютерная томография. Однако биоимпедансное исследование также имеет ряд преимуществ: отсутствие лучевой нагрузки, объективная оценка общего содержания жидкости в организме, а также раздельное определение объема внутриклеточной и внеклеточной жидкости, что особенно важно при ХСН. Такие прогностические маркеры, как фазовый угол и индекс гидратации, являются независимыми предикторами неблагоприятных исходов, особенно в популяции пациентов старческого возраста. Данные, полученные с помощью БИА и компьютерной томографии, значительно коррелируют между собой.

До недавнего времени отсутствовали четкие критерии для определения понятий «саркопения» и «саркопеническое ожирение». Последние критерии саркопении Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP2), опубликованные в 2019 г., были определены в обновленном консенсусе нескольких европейских научных обществ, включая Европейское общество гериатрической медицины, Европейское общество клинического питания и метаболизма, Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата, Международный фонд остеопороза и Европейский регион Международной ассоциации геронтологии и гериатрии [2, 7]. Согласно пересмотренным критериям, мышечная сила является наиболее надежным предиктором неблагоприятных исходов. Данные по этому показателю предоставляют четкие пороговые значения для европейских популяций. В консенсусе 2010 г. первоначальные критерии были сосредоточены на низкой мышечной массе и функции, но не имели стандартизированных пороговых значений. Обновленные критерии широко применяются в клинической практике и научных исследованиях [2, 9].

У 216 госпитализированных пациентов с ХСН саркопения по критериям EWGSOP2 и саркопеническое ожирение

Таблица 5. Лабораторные показатели в зависимости от фенотипа состава тела у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью

Table 5. Laboratory parameters depending on the body composition phenotype in elderly patients with CHF

Показатель	Норма, $n = 50; 20,0\%$	Ожирение, $n = 120; 48,0\%$	Кахексия, $n = 5; 2,0\%$	Саркопения, $n = 15; 6,0\%$	Саркопеническое ожирение $n = 60; 24,0\%$	p
Гемоглобин, г/л, <i>Me [IQR]</i>	122 [109,0–138,0]	119,0 [104,0–132,0]	129,0 [103,5–137,5]	122,0 [101,0–138,0]	123,5 [109,0–136,5]	0,68
Альбумин, г/л, <i>Me [IQR]</i>	36,4 [32,7–40,0]	37,3 [32,9–40,3]	29,9 [25,1–34,7]	33,6 [31,5–38,5]	37,2 [35,5–41,5]	0,04
рСКФ, мл/мин/1,73м ² , <i>Me [IQR]</i>	43,3 [31,5–56,9]	50,0 [38,1–62,1]	46,0 [34,6–75,6]	47,4 [34,3–59,8]	44,7 [35,4–56,2]	0,57
NT-proBNP, пг/мл, <i>Me [IQR]</i>	3019 [1758–10205,0]	2094,0 [1631,0–4564,0]	2227,6 [1369,5–8829,8]	2684,0 [1415,3–7373,0]	1939,0 [1561,0–3531,0]	0,19
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, <i>Me [IQR]</i>	4,9 [2,9–8,4]	4,8 [3,8–7,9]	3,4 [2,4–5,0]	5,0 [2,9–8,5]	4,5 [3,1–5,7]	0,35
Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, <i>Me [IQR]</i>	182,4 [116,0–286,0]	193,2 [145,4–263,4]	168,6 [141,2–227,2]	142,3 [116,7–280,9]	159,6 [131,9–228,9]	0,25
Системный иммуновоспалительный индекс, <i>Me [IQR]</i>	1009,9 [439,3–1915,2]	1078,7 [693,5–1688,1]	939,3 [757,7–1245,2]	963,0 [427,1–1331,8]	913,3 [632,2–1315,9]	0,50
С-реактивный белок, мг/л, <i>Me [IQR]</i>	4,1 [3,7–25,3]	4,9 [3,6–29,8]	9,6 [4,9–19,5]	9,5 [7,0–27,2]	9,7 [5,0–15,5]	0,63

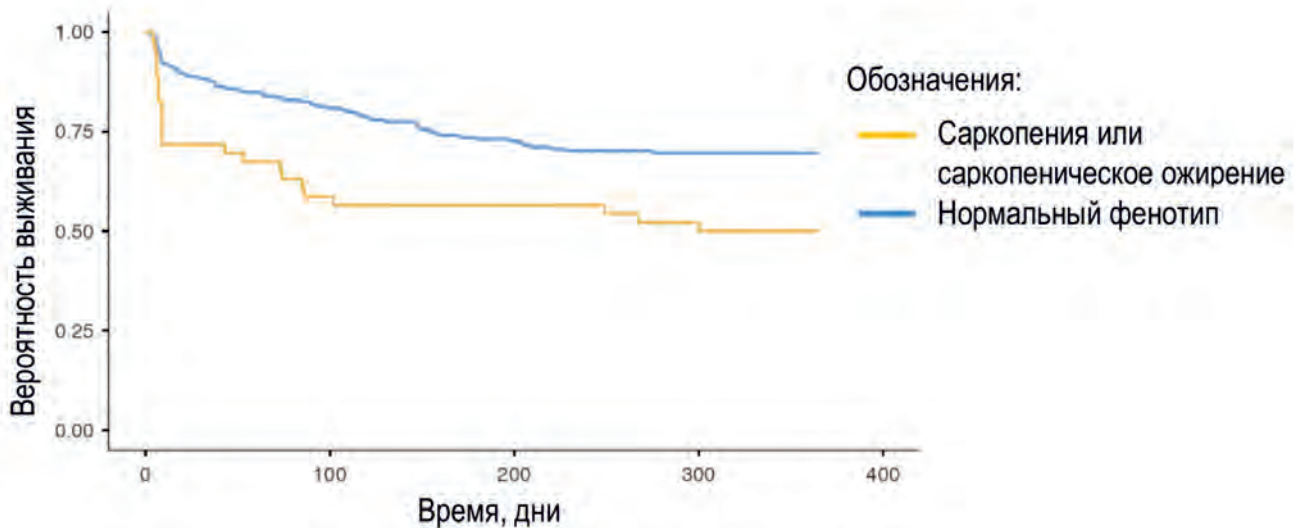


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана – Майера для наступления комбинированной конечной точки в течение 12 месяцев у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью при наличии саркопении/саркопенического ожирения и при нормальном фенотипе
Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves for combined endpoint during 12 months in elderly patients with CHF in the presence of sarcopenia or sarcopenic obesity and at normal phenotype.

ние наблюдалось в 26,4 и 19,4% случаев соответственно. Оба фенотипа были независимо связаны с повышенным риском повторной госпитализации, связанной с ХСН, или смертью от всех причин в течение 1 года, (ОР 2,048 для саркопении), а саркопеническое ожирение предсказывало длительное пребывание в стационаре. Недостаточность питания часто встречалась в обеих группах. Мышечная масса, а не жировая масса, по-видимому, играла защитную роль, что подтверждает концепцию о том, что «парадокс ожирения» при ХСН может объясняться сохраненной мышечной массой, а не избыточной жировой тканью. Исследование не выявило значительных различий в частоте встречаемости или прогнозе в зависимости от ФВ или класса NYHA [11].

Полученные нами данные согласуются с результатами этого исследования. В нашей когорте пациентов старческого возраста с ХСН частота встречаемости саркопенического ожирения составила 24%, тогда как изолированная саркопения встречалась реже – в 6% случаев. Подтвержден и неблагоприятный прогноз, ассоциированный с этими состояниями: в группах пациентов с саркопенией и саркопеническим ожирением шансы достижения первичной комбинированной конечной точки были выше в 2,3 раза (ОШ = 2,3; 95% ДИ ОШ 1,2–4,4; $p < 0,05$), а риск госпитальной летальности возрастал в 2,9 раза (ОШ = 2,9; 95% ДИ ОШ 1,4–6,4; $p < 0,05$), что полностью соответствует ранее описанному в литературе результатам. В нашем исследовании также не наблюдалась ассоциация фенотипов ХСН с ФВ ЛЖ.

В систематическом обзоре и сетевом метаанализе 43 исследований (38 768 пациентов с ХСН) Tran T.T.Q., et al. (2025) показали, что саркопения по определению EWGSOP2 и ее компоненты (особенно физический компонент по краткой батарее тестов физического функционирования) являются сильными предикторами неблагоприятного прогноза при сердечной недостаточности, при этом саркопения связана с повышенным риском смертности и госпитализации [12]. Эти данные также подтверждаются результатами нашего исследования – пациенты с саркопенией или саркопеническим ожирением чаще име-

ли худшую переносимость физических нагрузок (выше класс по NYHA).

Данные, аналогичные нашим, получены в многоцентровой когорте пожилых госпитализированных пациентов с ХСН: кахексия и саркопения наблюдались у 32,7 и 22,7% соответственно. Перекрытие (кахексия/саркопения) составило 11%. Ни кахексия, ни саркопения по отдельности не были значимо связаны со смертностью, но при их сочетании пациенты с кахексией/саркопенией имели самую высокую смертность в течение 2 лет (ОР 2,78 по сравнению с группой без кахексии/без саркопении). Исследование не проводило стратификацию специально по ФВ или классу NYHA [13].

В другом исследовании пожилых пациентов ($n = 610$, средний возраст – $80,7 \pm 6,6$ года), в том числе с ХСН, также продемонстрирован худший прогноз у пациентов с саркопенией, определенной по критериям EWGSOP2. Критерии EWGSOP2 предсказывали 3-летнюю смертность (ОР 1,84). При этом пациенты, соответствовавшие одновременно критериям EWGSOP2 и FNIH, имели самую низкую выживаемость. Критерии EWGSOP2 продемонстрировали наивысшую прогностическую ценность в отношении смертности в этой популяции [14].

Одним из патогенетических механизмов, влияющих на прогноз при саркопении, саркопеническом ожирении и кахексии, является хроническое вялотекущее воспаление, характерное как для ХСН, так и для старческой астении, часто наблюдающейся в группе пациентов старческого возраста. Хроническое воспаление низкой степени выраженности может вызывать гипертрофию, апоптоз и фиброз в кардиомиоцитах, активировать пути деградации белка и в конечном итоге привести к снижению мышечной массы [15]. Хроническое вялотекущее воспаление ранее было подтверждено как ключевой фактор, способствующий атрофии мышц [15]. Расчетные индексы воспаления, такие как нейтрофильно-лимфоцитарное, тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и ИСИБ, являются новыми воспалительными биомаркерами у пациентов с сердечными заболеваниями [16]. Исследования показывают, что повышенные уровни ТЛИ увеличивают

риск саркопении у пожилых людей [17]. ИСИВ, который всесторонне отражает иммунный и воспалительный статус, считается маркером как местных иммунных реакций, так и системного воспаления [18]. ИСИВ также тесно связан с неблагоприятными последствиями при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [19].

В исследовании Song S., et al. (2026) у пожилых госпитализированных пациентов с ХСН ($n = 122$, средний возраст – 69,3–74,1 года) саркопения наблюдалась в 30,3% случаях и коррелировала с более низким уровнем альбумина, гемоглобина и более высокими уровнями маркеров воспаления – НЛИ, ТЛИ и ИСИВ ($p < 0,05$) [20]. В нашем исследовании не получены статистические отличия в расчетных индексах воспаления, что, по-видимому, связано с более старшим возрастом и большей коморбидностью, в том числе высокой частотой сочетания со старческой астенией во всех подгруппах.

Таким образом, БИА выявляет у пожилых пациентов

с ХСН двойную патологию: типичную для декомпенсации ХСН гипергидратацию и сопутствующие ей признаки прогрессирующей саркопении и клеточной дисфункции. Эти данные подчеркивают, что оценка состояния таких пациентов должна выходить за рамки контроля веса и отеков и включать мониторинг состава тела для своевременной диагностики нутритивного дефицита и саркопении.

Выводы

Саркопения и саркопеническое ожирение часто встречаются у пациентов старческого возраста с ХСН и ассоциируются с худшим прогнозом. БИА состава тела является относительно простым и точным в этой когорте пациентов для определения группы риска развития дисбаланса состава тела.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Carbone S., Billingsley H.E., Rodriguez-Miguel P., et al. Lean Mass Abnormalities in Heart Failure: The Role of Sarcopenia, Sarcopenic Obesity, and Cachexia. *Curr. Probl. Cardiol.* 2020;45(11):100417. DOI: [10.1016/j.cpcardiol.2019.03.006](https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2019.03.006)
2. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. DOI: [10.1093/ageing/afy169](https://doi.org/10.1093/ageing/afy169)
3. Prado C.M., Wells J.C., Smith S.R. et al. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clin. Nutr.* 2012;31(5):583–601. DOI: [10.1016/j.clnu.2012.06.010](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.06.010)
4. von Haehling S., Ebner N., Dos Santos M.R., et al. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017;14(6):323–341. DOI: [10.1038/nrcardio.2017.51](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.51)
5. Shafiee G., Keshtkar A., Soltani A., et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2017;16:21. DOI: [10.1186/s40200-017-0302-x](https://doi.org/10.1186/s40200-017-0302-x)
6. Sergi G., De Rui M., Veronese N., et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clin. Nutr.* 2015;34(4):667–673. DOI: [10.1016/j.clnu.2014.07.010](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.07.010)
7. Cruz-Jentoft A.J., Sayer A.A. Sarcopenia. *Lancet.* 2019;393(10191):2636–2646. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)31138-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9)
8. Donini L.M., Busetto L., Bischoff S.C., et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes. Facts.* 2022;15(3):321–335. DOI: [10.1159/000521241](https://doi.org/10.1159/000521241)
9. Баллюзек М.Ф., Машкова М.В. Синдром кахексии: современное состояние проблемы и значение в клинической практике. *Терапевтический архив.* 2015;87(8):111–118. DOI: [10.17116/terarkh2015878111-118](https://doi.org/10.17116/terarkh2015878111-118) EDN: UKSAHJ
10. Баллюзек М.Ф., Машкова М.В. Cachexia syndrome: The present state of the problem and importance in clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;87(8):111–118. (In Russ.). DOI: [10.17116/terarkh2015878111-118](https://doi.org/10.17116/terarkh2015878111-118) EDN: UKSAHJ
11. Драпкина О.М., Скрипникова И.А., Яралиева Э.К., Мясников Р.П. Состав тела у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(12):3451. DOI: [10.15829/1728-8800-2022-3451](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3451) EDN: XGBMPU

12. Drapkina O. M., Skripnikova I. A., Yaraliev E. K., Myasnikov R. P. Body composition in patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(12):3451. (In Russ.). DOI: [10.15829/1728-8800-2022-3451](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3451) EDN: XGBMPU
13. Hu Y., Li Y., Ma H., et al. Prevalence and Prognostic Differences Between Sarcopenia and Sarcopenic Obesity in Heart Failure. *Am. J. Cardiol.* 2025;257:127–130. DOI: [10.1016/j.amjcard.2025.08.031](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2025.08.031)
14. Tran T.T.Q., Huang S.W., Ho H.Q., et al. The impacts of sarcopenia and its components on heart failure patients: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2025;104(48):e46096. DOI: [10.1097/MD.00000000000046096](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000046096)
15. Fujimoto Y., Maeda D., Kagiya N., et al. Prevalence and prognostic impact of the coexistence of cachexia and sarcopenia in older patients with heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2023;381:45–51. DOI: [10.1016/j.ijcard.2023.03.035](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.03.035)
16. Bianchi L., Maletti E., Abete P., et al. Comparing EWGSP2 and FNIH Sarcopenia Definitions: Agreement and 3-Year Survival Prognostic Value in Older Hospitalized Adults: The GLISTEN Study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2020;75(7):1331–1337. DOI: [10.1093/gerona/glz249](https://doi.org/10.1093/gerona/glz249)
17. Li H., Chen C., Wang D.W. Inflammatory Cytokines, Immune Cells, and Organ Interactions in Heart Failure. *Front. Physiol.* 2021;12:12695047. DOI: [10.3389/fphys.2021.695047](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.695047)
18. Afari M.E., Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2016;14:573–577. DOI: [10.1586/14779072.2016.1154788](https://doi.org/10.1586/14779072.2016.1154788)
19. Du H.Z., Sun K.J., Li Z.N. Recent advances in biomarkers of sarcopenia. *Electron. J. Metab. Nutr. Cancer.* 2022;9:134–140. URL: <https://www.ejmc.com/EN/Y2022/V9/I2/134> (14.08.2026).
20. Wang B.L., Tian L., Gao X.H., et al. Dynamic change of the systemic immune inflammation index predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016;54:1963–1969. DOI: [10.1515/cclm-2015-1191](https://doi.org/10.1515/cclm-2015-1191)
21. Yang Y.L., Wu C.H., Hsu P.F., et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2020;50:e13230. DOI: [10.1111/eci.13230](https://doi.org/10.1111/eci.13230)
22. Song S., Du H., Lu X., et al. Study on nutritional status and incidence of sarcopenia in elderly patients with chronic heart failure. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2026;34(6):1019–1029. DOI: [10.6133/apjcn.202512_34\(6\).0015](https://doi.org/10.6133/apjcn.202512_34(6).0015)

Информация о вкладе авторов

Кобалава Ж.Д. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Ал Аутайри А. – ввод и ведение данных в исследовательской базе; Яковенко В.А. – сбор и обработка материала; Моисеева А.Ю. – концепция и дизайн исследования, написание текста, статистическая обработка.

Information on author contributions

Kobalava Zh.D. – study concept and design, editing, and approval of the final version of the article; Al Autairi A. – data entry and management in the research database; Yakovenko V.A. – data collection and processing; Moiseeva A.Yu. – study concept and design, writing, and statistical analysis.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Кобалава Жанна Давидовна, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, Институт клинической медицины, Медицинский институт, РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия, e-mail: zkobalava@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>.

Ал Аутаири Абдуллах, аспирант, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, Институт клинической медицины, Медицинский институт, РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия, e-mail: abd77032@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-7596-7828>.

Яковенко Валерия Александровна, аспирант, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, Институт клинической медицины, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы Москва, Россия, e-mail: ler.gor17@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0003-3473-2541>.

Моисеева Александра Юрьевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, Институт клинической медицины, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия, e-mail: moiseyeva.alexandra.y@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0718-5258>.

Поступила 05.04.2026;
рецензия получена 02.05.2026;
принята к публикации 30.06.2026.

Information about the authors

Zhanna D. Kobalava, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after V.S. Moiseev, Institute of Clinical Medicine, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia, e-mail: zkobalava@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>.

Abdullah Al-Autairi, Graduate Student, Department of Internal Diseases with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after V.S. Moiseev, Institute of Clinical Medicine, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia, e-mail: abd77032@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-7596-7828>.

Valeria A. Yakovenko, Graduate Student, Department of Internal Diseases with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after V.S. Moiseev, Institute of Clinical Medicine, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia, e-mail: ler.gor17@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0003-3473-2541>.

Alexandra Yu. Moiseeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Internal Diseases with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after V.S. Moiseev, Institute of Clinical Medicine, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia, e-mail: moiseyeva.alexandra.y@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0718-5258>.

Received 05.04.2026;
review received 02.05.2026;
accepted for publication 30.06.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-74-80>
УДК 616.153.857+616-002.78]:575.21

Иммунологические особенности фенотипов гиперурикемии и подагры

Елисеев М.С., Чикина М.Н., Кузьмина Я.И., Глухова С.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой), 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

Аннотация

Современная фенотипическая классификация гиперурикемии (ГУ) и подагры основана на наличии/отсутствии у лиц с повышенным уровнем мочевой кислоты (МК) кристаллов моноурата натрия (МУН), клинических признаков подагры и тофусов. Существует гипотеза, что выраженность субклинического воспаления для разных фенотипов ГУ и подагры может отличаться.

Цель исследования: проверка гипотезы о нарастании интенсивности системного воспаления по мере прогрессирования ГУ у пациентов в рамках предложенной фенотипической классификации.

Материал и методы. Обследованы 220 пациентов с ГУ (МК > 360 мкмоль/л) старше 18 лет, которые были разделены на фенотипы: бессимптомная ГУ (БГУ); БГУ с кристаллами МУН (БГУ+кристаллы) (верифицированы при ультразвуковом исследовании (УЗИ) или анализе синовиальной жидкости); интермиттирующая подагра (П); тофусная подагра (П+тофусы). Сравнительная характеристика групп включала оценку частоты сопутствующих заболеваний, обменных нарушений, основных лабораторных параметров.

Результаты. По результатам фенотипирования группа пациентов с БГУ составила 40 (18,2%), БГУ+кристаллы – 26 (11,8%), П – 111 (50,5%), П+тофусы – 43 (19,5%) человека. Возраст в группах был сопоставим ($p = 0,5$). Выявлено нарастание частоты артериальной гипертензии (АГ) и нефролитиаза в ряду БГУ – БГУ+кристаллы – П – П+тофусы ($p = 0,0006$ и $p = 0,00006$ соответственно). Отмечалось статистически значимое последовательное нарастание медианы показателя ИЛ-6 в группах от БГУ до П+тофусы ($p = 0,0001$). Также у пациентов с БГУ без кристаллов МУН медиана сывороточного уровня ИЛ-18 была меньше таковой в группе П+тофусы ($p = 0,01$). Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) статистически значимо различался у пациентов с БГУ в сравнении с пациентами с П и П+тофусы ($p = 0,04$ в обоих случаях). Корреляционный анализ выявил слабую положительную связь между уровнями МК и ИЛ-6 ($r = 0,14$; $p < 0,05$) и уровнями МК и вчСРБ ($r = 0,26$; $p < 0,05$) в общей группе ($n = 220$). Слабая корреляция между уровнями ИЛ-6 и МК сохранялась и внутри каждой из групп ($p < 0,05$ во всех случаях). Также была установлена умеренная положительная корреляция между уровнями МК и ИЛ-8 ($r = 0,36$; $p < 0,05$) у пациентов в группе БГУ ($n = 40$).

Выводы. Выраженность хронического воспаления при ГУ связана с уровнем МК в сыворотке крови и наличием кристаллов МУН и нарастает по ходу прогрессии от БГУ до хронической тофусной подагры.

Ключевые слова:	мочевая кислота; гиперурикемия; подагра; иммунология; интерлейкины; С-реактивный белок; артериальная гипертензия; нефролитиаз.
Финансирование:	работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка подходов к фенотипированию аутовоспалительных дегенеративных ревматических заболеваний на основе сравнительного изучения биохимических, иммунологических и генетических факторов, связанных с состоянием костной, хрящевой, мышечной и жировой тканей» № 125020501433–4.
Соответствие принципам этики:	исследование было одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института ревматологии имени В.А. Насоновой (протокол № 07, заседание от 13 марта 2025 г.). Все пациенты подписали информированное согласие.
Для цитирования:	Елисеев М.С., Чикина М.Н., Кузьмина Я.И., Глухова С.И. Иммунологические особенности фенотипов гиперурикемии и подагры. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):74–80. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-74-80

Immunological features of hyperuricemia and gout phenotypes

Eliseev M.S., Chikina M.N., Kuzmina Ya.I., Glukhova S.I.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (V.A. Nasonova NIIR), 34a, Karshirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

Abstract

Current phenotypic classification of hyperuricemia (HU) and gout is based on the presence/absence of monosodium urate (MSU) crystals, clinical signs of gout, and tophi in individuals with elevated uric acid (UA) levels. It is hypothesized that the severity of subclinical inflammation may differ for HU and gout phenotypes.

Aim: To test the hypothesis of increasing systemic inflammation intensity with HU progresses in patients within the proposed phenotypic classification.

Material and Methods. 220 patients with HU (UA > 360 $\mu\text{mol/L}$) over 18 years of age were examined and divided into the following phenotypes: asymptomatic HU (AHU); AHU with MSU crystals (verified by ultrasound or synovial fluid analysis) (AHU+crystals); intermittent gout (G); tophaceous gout (G+tophi). Comparative characteristics of the groups included an assessment of the frequency of comorbidities, metabolic disorders, and the main laboratory parameters.

Results. According to phenotyping results, the group of patients with AHU consisted of 40 people (18.2%), AHU+crystals – 26 (11.8%), G – 111 (50.5%), G+tophi – 43 (19.5%). The age in the groups was comparable ($p = 0.5$). An increase in the incidence of arterial hypertension and nephrolithiasis was revealed in the series AHU – AHU+crystals – G – G+tophi ($p = 0.0006$ and $p = 0.00006$, respectively). There was a statistically significant sequential increase in the median value of IL-6 in the groups from AHU to G+tophi ($p = 0.0001$). Also, in patients with AHU without MSU crystals, the average serum level of IL-18 was lower than that in the G+tophi group ($p = 0.01$). The level of highly sensitive C-reactive protein (hsCRP) was statistically significantly different in patients with AHU compared to patients with G and G+tophi ($p = 0.04$ in both cases). Correlation analysis revealed a weak positive association between UA and IL-6 levels ($r = 0.14$, $p < 0.05$) and UA and hsCRP levels ($r = 0.26$, $p < 0.05$) in the general group ($n = 220$). A weak correlation between IL-6 and UA levels was also observed within each group ($p < 0.05$ in all cases). A moderate positive correlation was also found between UA and IL-8 levels ($r = 0.36$, $p < 0.05$) in patients in the AHU group ($n = 40$).

Conclusions. The severity of chronic inflammation in HU is associated with the level of serum UA in the blood and the presence of MSU crystals, and increases during the progression from AHU to chronic tophaceous gout.

Keywords:	uric acid; hyperuricemia; gout; immunology; interleukins; C-reactive protein; arterial hypertension; nephrolithiasis.
Funding:	the work was carried out by the study "Development of approaches to phenotyping autoinflammatory degenerative rheumatic diseases based on a comparative study of biochemical, immunological and genetic factors associated with the state of bone, cartilage, muscle and adipose tissue" No. 125020501433–4.
Compliance with ethical standards:	the study was approved by the local ethics committee of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (protocol No. 07, from March 13, 2025). All patients signed informed consent.
For citation:	Eliseev M.S., Chikina M.N., Kuzmina Ya.I., Glukhova S.I. Immunological features of hyperuricemia and gout phenotypes. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):74–80. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-74-80

Введение

Подагра и бессимптомная гиперурикемия (БГУ) привлекли к себе пристальное внимание в связи с высокой, растущей распространенностью и их негативным влиянием на общую и сердечно-сосудистую смертность, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек и метаболических нарушений [1, 2]. Считается, что подагра – заболевание, возникающее исключительно при повышении сывороточного уровня мочевой кислоты (МК) и характеризующееся острыми приступами артрита в случае формирования и депонирования кристаллов моноурата натрия (МУН) в суставах, бурсах и периапарткулярных тканях. Поскольку именно высокий уровень МК в крови опосредует как локальный, так и системный вос-

палительный процесс, лечение подагры и гиперурикемии (ГУ) заключается в снижении сывороточного уровня МК в крови. Основной причиной выбора в качестве порогового для определения ГУ уровня МК в крови <360 мкмоль/л, и одновременно целевого при лечении подагры, является возможность при превышении этого показателя образования кристаллов МУН в условиях, близких к физиологическим. Однако минимальный уровень МК, необходимый для отложения кристаллов МУН, до сих пор неизвестен, и он явно меньше канонического значения (< 360 мкмоль/л) [3]. Кроме того, патогенез подагры не ограничивается только ГУ и наличием кристаллов МУН, так как ГУ не всегда вызывает острые приступы подагрического артрита даже в присутствии кристаллов. Так, хотя ГУ и подагра

связаны механистически, более $\frac{3}{4}$ лиц с БГУ не имеют отложений кристаллов МУН, а подагра развивается лишь у много меньшей части пациентов с БГУ (в среднем у 1 из 11 лиц за 15-летний период наблюдения) [4].

Доказано, что ГУ – это независимый фактор риска развития подагры, и чем выше сывороточный уровень МК в крови, тем выше этот риск [4]. Но связь эта не линейная, а риск в целом не столь велик, и даже при уровне МК > 10 мг/дл (> 600 мкмоль/л) он меньше 50%, что предполагает участие в патогенезе заболевания и иных, дополняющих ГУ, компонентов [4, 5]. Считается, что обязательным «промежуточным» этапом при трансформации БГУ в подагру является формирование кристаллов МУН, за которым следует развитие острых приступов подагрического артрита и при дальнейшем прогрессировании, возможном в случае естественного течения заболевания, – хронической подагры (хронического подагрического артрита), образование тофусов, а при поражении костных структур – подагрической артропатии [5]. При этом очевидно, что дебют подагры и ее дальнейшая прогрессия невозможны без дополняющих БГУ и способствующих кристаллизации факторов и патогенетических механизмов, связанных с иммунным воспалением [6]. Хотя и МК как в растворенной форме, так и в виде кристаллов МУН может индуцировать процесс хронического системного воспаления, ключевыми маркерами которого являются интерлейкин-1 (ИЛ-1), а также ИЛ-6, ИЛ-18, С-реактивный белок (СРБ) [7], следует предположить, что в каждом из перечисленных вариантов (фенотипов) ГУ (БГУ без кристаллов МУН, БГУ с кристаллами МУН, интермиттирующая подагра, хроническая тофусная подагра), воспалительный процесс может иметь свои особенности. Можно полагать, что причиной вероятных отличий в выраженности хронического воспаления может быть наличие кристаллов МУН, количество которых в указанных фенотипах ГУ ожидаемо нарастает (от полного их отсутствия (БГУ без кристаллов МУН) до наличия крупных депозитов (хроническая тофусная подагра). В таком случае интенсивность воспаления должна последовательно нарастать от БГУ без кристаллов до хронической тофусной подагры.

Цель исследования: проверить гипотезу о нарастании интенсивности системного воспаления по мере прогрессирования ГУ в рамках предложенного фенотипирования течения заболевания (БГУ без кристаллов МУН, БГУ с кристаллами МУН, интермиттирующая подагра, хроническая тофусная подагра).

Материал и методы

В проспективное одноцентровое исследование, проводимое на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», были включены 220 пациентов, соответствующих нижеперечисленным критериям.

Критерии включения

1. Пациенты в возрасте старше 18 лет, подписавшие информированное согласие.
2. Наличие ГУ (МК сывотки более 360 мкмоль/л).

Критерии исключения

1. Нормоурикемия.
2. Пациенты, не способные выполнить действие/процедуру.
3. Наличие иных воспалительных ревматических заболеваний, включая другие микрокристаллические артропатии.

4. Наличие злокачественных новообразований в анамнезе.

5. Неподписанное информированное согласие.

6. Беременность, кормление грудью.

Диагноз подагры во всех случаях был поставлен в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR 2015 г. Пациентам, не соответствовавшим данным критериям и с наличием сывоточного уровня МК > 360 мкмоль/л, устанавливался диагноз БГУ.

Обследование включало сбор анамнеза и данных медицинской документации о наличии сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии (АГ), перенесенных острых инфарктах миокарда (ОИМ), острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК), ишемической болезни сердца (ИБС)), сахарного диабета 2-го типа (СД2), нефролитиаза у каждого пациента; осмотр и измерение антропометрических данных (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле), всем больным определялся уровень артериального давления по методу Н.С. Короткова.

Лабораторное обследование включало в себя определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровней глюкозы, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), МК, креатинина, холестерина (ХС), высокочувствительного СРБ (вчСРБ), а также уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) (наборы «Вектор-Бест», Россия). Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI.

Признаки депонирования кристаллов МУН (симптом двойного контура, вид «метели», тофусы) определялись по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) согласно рекомендациям ACR/EULAR 2015 г. на аппарате Voluson-I (Германия). При необходимости у части пациентов было выполнено исследование синовиальной жидкости, полученной путем пункции коленного сустава или суставов стоп, на наличие кристаллов МУН методом поляризационной микроскопии с компенсатором (микроскоп Olympus CX31-P, Япония).

Все пациенты были стратифицированы в группы, соответствующие сравниваемым фенотипам ГУ:

- бессимптомная гиперурикемия (БГУ);
- БГУ с наличием кристаллов МУН, верифицированных по данным УЗИ или анализа синовиальной жидкости (БГУ+кристаллы);
- интермиттирующая подагра (П);
- тофусная подагра (П+тофусы).

Статистический анализ проводился с помощью статистического анализа данных STATISTICA 12 for Windows (StatSoft Inc., США). Нормально распределенные количественные показатели представлены средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$). При отсутствии нормального распределения данные представлены медианой (Me) и межквартильным промежутком [25; 75 перцентили]. Категориальные показатели описывались абсолютными и относительными (в %) частотами, n (%). Для сравнения средних значений нормально распределенных количественных показателей в трех и более независимых группах использовался однофакторный дисперсионный анализ с апостериорными межгрупповыми сравнениями по парному критерию Стьюдента, при отсутствии нормального распределения показателей в группах – критерий Краскела – Уоллиса в сочетании с критерием Манна – Уитни. При множественных сравнениях независимых

выборки применялась поправка Бонферрони (пороговое значение $p = 0,0125$). Для сравнения категориальных показателей в независимых группах использовался χ^2 -критерий Пирсона. Анализ взаимосвязей нормально распределенных количественных показателей проводился с помощью коэффициента корреляции Пирсона или коэффициента корреляции Спирмена при отсутствии нормального распределения. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

В исследование были включены 220 пациентов с ГУ, разделенных на 4 группы: БГУ – 40 (18,2%), БГУ+кристаллы – 26 (11,8%), П – 111 (50,5%), П+тофусы – 43 (19,5%) пациента. В группе БГУ+кристаллы у 13 (50%) пациентов были выявлены признаки депонирования кристаллов МУН в коленном суставе и у 12 (46%) в коленном и/или I плюснефаланговом суставе, у 2 (8%) пациентов верифицированы кристаллы МУН по данным анализа синовиальной жидкости (все пациенты без текущих признаков артрита или анамнестических данных, свидетельствующих о наличии артрита). Сравнительная характеристика пациентов в группах представлена в таблице 1.

Анализ демографических характеристик исследуемых групп продемонстрировал статистически значимое преобладание женщин в когортах БГУ и БГУ+кристаллы, в сравнении с группами пациентов с П и П+тофусами ($p < 0,00001$). Статистически значимых различий по возрасту и ИМТ в четырех группах получено не было ($p > 0,05$).

Для большинства исследуемых сопутствующих заболеваний их частота последовательно нарастала в зависимости от фенотипа ГУ (от БГУ до П+тофусы), однако статистически значимой эта закономерность была только для АГ ($p = 0,0006$) и нефролитиаза ($p = 0,00006$). При попарном сравнении групп были установлены статисти-

чески значимые различия в частоте выявления АГ между группами БГУ и П ($p = 0,017$), БГУ и П+тофусы ($p < 0,00001$), БГУ+кристаллы и П+тофусы ($p = 0,006$), а также между П и П+тофусы ($p = 0,01$). Были выявлены различия при попарном сравнении в отношении нефролитиаза для групп: БГУ и П+тофусы ($p = 0,002$), П и П+тофусы ($p = 0,00001$) и БГУ+кристаллы и П+тофусы ($p = 0,004$). Не было обнаружено статистически значимых различий в распространенности СД2, ИБС, ОИМ и ОНМК ($p > 0,05$ во всех случаях). Помимо этого, был выявлен больший уровень ГГТ у пациентов из группы БГУ в сравнении с П ($p = 0,008$) и БГУ с П+тофусы ($p = 0,04$).

Анализ лабораторных показателей показал статистически значимое последовательное нарастание показателей МК ($p = 0,00001$) и креатинина ($p = 0,0003$) от БГУ до П+тофусы. При попарном сравнении групп были выявлены статистически значимые различия в группах при сравнении сыровоточного уровня МК: БГУ и П ($p = 0,00003$), БГУ и П+тофусы ($p < 0,00001$), БГУ+кристаллы и П ($p = 0,02$), БГУ+кристаллы и П+тофусы (0,0004), П и П+тофусы ($p = 0,04$) и при сравнении сыровоточного уровня креатинина: БГУ и П ($p = 0,0006$), БГУ и П+тофусы ($p = 0,0002$), БГУ+кристаллы и П+тофусы ($p = 0,02$). Для СКФ была отмечена та же тенденция, но она не была статистически значима, однако при попарном сравнении было определено меньшее среднее значение показателя в группе П+тофусы в сравнении с БГУ ($p = 0,02$).

Сравнение иммунологических показателей в сформированных группах приведено в таблице 2.

Отмечались статистически значимые различия с последовательным ростом медианы уровня ИЛ-6 в группах от БГУ до П+тофусы ($p = 0,0001$). Статистически значимых различий сыровоточных уровней ИЛ-1 β , ИЛ-18 и ИЛ-8 в четырех группах выявлено не было ($p > 0,05$).

Далее было выполнено попарное сравнение отдельных показателей в группах. Пациенты с БГУ имели ста-

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов в группах (общее число пациентов $n = 220$)

Table 1. Clinical group characteristics of patients included in the study (total $n = 220$)

Характеристика	БГУ, $n = 40$	БГУ+ кристаллы, $n = 26$	П, $n = 111$	П+тофусы, $n = 43$	p^*
Общие данные					
Возраст, лет, $M \pm SD$	47,8 $\pm$ 12,9	51,3 $\pm$ 12,6	48,5 $\pm$ 10,9	50,7 $\pm$ 11,7	0,5
Мужчины, n (%)	18 (45)	13 (50)	96 (86,5)	37 (86)	<0,00001
ИМТ, кг/м ² , $M \pm SD$	29,7 $\pm$ 7,2	30,5 $\pm$ 6,3	29,9 $\pm$ 6,1	29 $\pm$ 5	0,6
Сопутствующие заболевания					
АГ, n (%)	15 (37,5)	13 (50)	66 (59,5)	35 (81,4)	0,0006
ИБС, n (%)	1 (2,5)	0 (0)	6 (5,4)	5 (11,6)	0,1
ОИМ, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	2 (4,7)	0,1
ОНМК, n (%)	0 (0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0)	0,6
СД2, n (%)	3 (7,5)	3 (11,5)	10 (9)	7 (16,3)	0,6
Нефролитиаз, n (%)	4 (10)	2 (7,7)	12 (10,8)	17 (39,5)	0,00006
Лабораторные данные					
Глюкоза, ммоль/л, $M \pm SD$	5,4 $\pm$ 0,1	5,4 $\pm$ 0,9	5,6 $\pm$ 0,8	5,5 $\pm$ 0,7	0,8
ГГТ, ед/л, Me [25; 75 перцентиль]	25,5 [19,3; 33,1]	28,0 [11,8; 44,0]	44,4 [28,8; 64,6]	37,2 [26,2; 67,5]	0,02
ЩФ Ед/л, $M \pm SD$	99,4 $\pm$ 38,3	107,9 $\pm$ 42,6	92,7 $\pm$ 29,2	83,4 $\pm$ 24,7	0,2
ХС, ммоль/л, $M \pm SD$	5,3 $\pm$ 1,2	5,1 $\pm$ 0,8	5,4 $\pm$ 1,2	5,6 $\pm$ 1,3	0,7
МК, мкмоль/л, $M \pm SD$	418,6 $\pm$ 43,7	442,4 $\pm$ 75,0	495,8 $\pm$ 108,2	536,4 $\pm$ 113,1	<0,00001
Креатинин, мкмоль/л, $M \pm SD$	79,2 $\pm$ 18,4	85,1 $\pm$ 16,4	95,8 $\pm$ 22,1	99,6 $\pm$ 22,2	0,0003
СОЭ, мм/ч, Me [25; 75 перцентиль]	13 [4,0; 20,0]	10,5 [4,0; 15,0]	13,0 [4,0; 21,5]	14 [9,0; 26,0]	0,1
СКФ, мл/мин/1,73м ² , $M \pm SD$	86,8 $\pm$ 17,9	84,9 $\pm$ 17,7	80,1 $\pm$ 21,3	74,7 $\pm$ 20,0	0,08
СКФ < 60 мл/мин/1,73м ² , n (%)	4 (10)	1 (3,8)	19 (17,1)	12 (27,9)	0,2

Примечание: p^* – достигнутый уровень значимости при сравнении четырех независимых количественных выборок/при сравнении четырех независимых категориальных выборок.

Таблица 2. Сравнение иммунологических показателей у пациентов с различными фенотипами гиперурикемии (общее число пациентов $n = 220$)
Table 2. Comparison of immunological parameters in patients with different phenotypes of HU (total $n = 220$)

Характеристика	БГУ, <i>n</i> = 40	БГУ+ кристаллы, <i>n</i> = 26	П, <i>n</i> = 111	П+тофусы, <i>n</i> = 43	<i>p</i> *
	Лабораторные данные				
ИЛ-1β, пг/мл, <i>Me</i> [25; 75 перцентиль]	0,013 [0,002; 0,07]	0,025 [0,005; 0,14]	0,019 [0,003; 0,56]	0,027 [0,007; 0,73]	0,3
ИЛ-6, пг/мл, <i>Me</i> [25; 75 перцентиль]	0,07 [0,02; 0,49]	0,29 [0,04; 5,58]	0,5 [0,08; 6,3]	2,8 [0,15; 10,2]	0,0001
ИЛ-8, пг/мл, <i>Me</i> [25; 75 перцентиль]	16,7 [6,8; 46,2]	10,9 [6,8; 19,6]	12,3 [7,9; 21,2]	14,0 [9,7; 30,3]	0,5
ИЛ-18, пг/мл, <i>Me</i> [25; 75 перцентиль]	252,2 [183,2; 345,6]	253,9 [201,2; 397,8]	287,7 [255,2; 387,4]	357,6 [233,9; 415,7]	0,08
вСРБ, мг/л, <i>Me</i> [25; 75 перцентиль]	2,7 [0,5; 5,1]	3,1 [1,2; 5,7]	4,1 [2,3; 8,4]	5,3 [2,3; 12,5]	0,06
вСРБ > 5 мг/л. <i>n</i> (%)	7 (17,5)	6 (23,1)	34 (30,6)	20 (46,5)	0,07

Примечание: p^* – достигнутый уровень значимости при сравнении четырех независимых количественных выборок/при сравнении четырех независимых категориальных выборок.

статистически значимые различия с меньшей медианой уровня вСРБ в сравнении с пациентами с П ($p = 0,04$) и П+тофусы ($p = 0,04$), а при сравнении пациентов с наличием кристаллов МУН (БГУ+кристаллы, П и П+тофусы) статистически значимых различий получено не было ($p > 0,05$ во всех случаях). Также у пациентов с БГУ без кристаллов МУН медиана уровня сывороточного ИЛ-18 была меньше таковой в группе П+тофусы ($p = 0,01$).

При проведении корреляционного анализа была выявлена слабая положительная связь между уровнями МК и ИЛ-6 ($r = 0,14$; $p < 0,05$) и уровнями МК и вСРБ ($r = 0,26$; $p < 0,05$) у всех пациентов, включенных в исследование ($n = 220$). Слабая корреляция между уровнями ИЛ-6 и МК сохранялась и внутри каждой из групп ($r = 0,1$; $p < 0,05$ во всех случаях). Помимо этого, была выявлена умеренная положительная корреляция между уровнями МК и ИЛ-8 ($r = 0,36$; $p < 0,05$) у пациентов в группе БГУ ($n = 40$).

Обсуждение

Физиологический ответ на повышенный уровень растворенной МК характеризуется стандартной для врожденного иммунитета реакцией, заключающейся в ее взаимодействии с Toll-подобными рецепторами (TLR) и приводящей к активации инфламмосомы NOD-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3), последовательно запускающей выработку цистеин-аспарагиновой протеазы-1 (каспазы-1), ИЛ-1 β , ИЛ-18 и других цитокинов, обуславливая формирование вялотекущего хронического воспаления, способствующего, в том числе, развитию сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений, связанных с инсулинорезистентностью [8]. Схожим образом происходит стимуляция TLR и кристаллами МУН при процессе трансформации метаболической ГУ в подагру, что также инициирует развитие системного воспаления с участием аналогичных механизмов, сопровождающихся гиперпродукцией тех же провоспалительных белков, включая ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-6, ИЛ-8 и др. [9].

По данным Estevez-Garcia I.O., et al. [10], где для идентификации кристаллов МУН, как и в нашем исследовании, использовали УЗИ суставов, средние сывороточные уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови были практически одинаковыми у пациентов с БГУ и подагрой, превышая таковые в контроле. Однако при выявлении ультразвуковых признаков депонирования кристаллов, независимо от диагноза (БГУ или подагра), уровни ИЛ-6, ИЛ-8 были выше, чем у тех пациентов, где кристаллы обнаружены не были ($p = 0,005$ и $p = 0,026$ соответственно). Любопытно, что частота ультразвуковых признаков наличия кристаллов МУН при БГУ и подагре не отличалась. Это явно диссоциирует с изложенной выше гипотезой Dalbeth N., et al. о

стадийном течении подагры и устоявшимся с 60-х гг. прошлого века мнением, что наличие кристаллов МУН – ее непреложный атрибут [5, 11].

В нашем случае средние сывороточные уровни ИЛ-6 в крови, но не остальных исследуемых цитокинов, последовательно нарастали в сравниваемых группах от БГУ без кристаллов МУН до тофусной подагры ($p < 0,0001$). То есть выраженность «базового», не связанного с острым артритом, воспаления прогрессивно нарастала в представленном ряду фенотипов подагры. При этом именно между уровнями ИЛ-6 и МК была выявлена прямая корреляционная связь, которая сохранялась и внутри каждой из сформированных групп ($p < 0,05$). Аналогичная корреляция наблюдалась и для сывороточных уровней МК и вСРБ.

Lu Y., et al. [12] проанализировали ассоциацию индекса системного воспалительного ответа (Systemic inflammatory response index, (SIRI)) отдельно с сывороточным уровнем МК в общей популяции, а также с ГУ и подагрой у взрослых американцев, обследованных в рамках программы Национального обследования состояния здоровья и питания (National Health And Nutrition Examination Survey, NHANES). Данный индекс был разработан в качестве альтернативы более дорогому определению сывороточных уровней провоспалительных цитокинов, не использующихся в рутинной клинической практике (фактор некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-1 β , ИЛ-6 и др.). Независимо от модели (без поправки на коварианты; с поправкой на возраст, пол, расу, ИМТ, ИМТ в % от роста, умеренную физическую активность, выкуривание не менее 100 сигарет в течение жизни, наличие СД2 и АГ), ассоциация с индексом SIRI была прямой во всех трех случаях. Более того, хотя сравнение между тремя группами (уровень МК, ГУ и подагра) не проводилось, сила ассоциаций представлялась идентичной и весьма сильной во всех сформированных группах ($p > 0,00001$).

В недавнем и единственном на сегодняшний день, во многом схожем с нашим исследованием Peral-Garrido M.L., et al. [13] провели сравнение интенсивности системного воспаления у пациентов с ГУ с и без кристаллов МУН, выявляемых, как и в нашем случае, по данным УЗИ суставов. Из 100 пациентов с ГУ сформировали группу БГУ без кристаллов МУН ($n = 35$) и БГУ с кристаллами МУН ($n = 42$) и группу подагры ($n = 23$), в качестве контроля были лица с нормоурикемией ($n = 22$). Сывороточный уровень рассматриваемых цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ1-RA, ИЛ-6, sИЛ-6R, ИЛ-18, ФНО- α , трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β), а также СРБ, кальпротекина и гелектина-3) был выше у пациентов с ГУ в сравнении с группой с нормоурикемией, но отличия между группами пациентов

с ГУ были скромными и ограничивались более высоким уровнем кальпротектина у пациентов с БГУ с кристаллами МУН в сравнении с группой БГУ без кристаллов МУН. При сравнении групп по сопутствующим заболеваниям каких-либо отличий выявлено не было. Иными словами, в отличие от наших данных, гипотеза о том, что существует связь между наличием кристаллов МУН и выраженностью системного воспаления при ГУ, не подтвердилась. Среди возможных причин отличий результатов – сопоставимый сывороточный уровень МК в группах с ГУ в работе Peral-Garrido M.L., et al. [13] и последовательное его увеличение в нашем случае (минимальный – при БГУ без кристаллов МУН и максимальный – при хронической тофусной подагре). То есть, вероятно, наличие кристаллов МУН является следствием напряженности ГУ, а большая выраженность воспаления при подагре и БГУ с кристаллами в сравнении с БГУ без кристаллов – определяющим фактором в характеристике различных фенотипов ГУ. В противовес этому, хотя сывороточный уровень СРБ, как и других провоспалительных белков во время острого приступа артрита резко увеличивается [14], его значение у пациентов с подагрой в межприступный период не является показателем, который может прогнозировать развитие приступа артрита [15].

Zeng H., et al. [16] провели исследование 65 пациентов с подагрой и 65 человек, не страдающих подагрой или другими воспалительными ревматическими заболеваниями лиц с нормальным уровнем МК в сыровотке крови, с целью создания комплексной математической модели для количественной оценки и прогнозирования риска подагры, в основу которой легли иммунные биомаркеры. Окончательная модель включила семь биомаркеров (вЧСРБ, СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также Th17, NLRP3 и CD4⁺/CD8⁺) и продемонстрировала исключительную дискриминационную чувствительность как при внутренней валидации, так и в независимых когортах (AUC приближалась к 1,0). Кластерный анализ дополнительно разделил пациентов с подагрой на два иммунофенотипически различных подтипа: один характеризовался гиперактивацией провоспалительных факторов, а другой – дисбалансом субпопуляций Т-клеток, подчеркивая патобиологическую гетерогенность в генезе подагры. Однако ранжирование исследуемых переменных показало, что относительный вклад в итоговую прогностическую модель продемонстрировал наибольшую значимость для вЧСРБ, за ним следовали СРБ, ИЛ-1 β и ИЛ-6. Авторы подчеркивают, что одновременное повышение уровней ИЛ-6, СРБ и вЧСРБ подтверждает парадигму системного хронического вялотекущего воспаления при подагре, что согласуется с данными о важной роли ИЛ-6 в модуляции воспаления, индуцированного кристаллами уратов [17]. В этой связи обнаруженная нами тенденция к последовательному нарастанию сывороточных уровней ИЛ-6 и вЧСРБ в ряду от БГУ без кристаллов до тофусной подагры также представляется логичной.

По нашему мнению, ассоциативные связи между наличием ультрасонографических признаков кристаллов уратов с сопутствующим воспалением могут иметь и более глобальное значение, чем связь с развитием подагры. Calabuig I., et al. [18] в наблюдательном проспективном исследовании выявили взаимосвязь между атеросклерозом сонных артерий с наличием депозитов кристаллов уратов и субклиническим воспалением в суставах, определяемых сонографически. Переменными исхода были

увеличение толщины интимы-медиа > 0,9 мм и наличие атеросклеротических бляшек, объясняющими переменными – признаки депонирования кристаллов МУН (те же, что и в нашем исследовании) и постоянный сигнал доплеровского картирования для воспалительного процесса в тестируемых суставах. Выборку составили 103 пациента с кристалл-верифицированной подагрой, тофусы присутствовали у 17 (16,7%) из них. Из всех исследуемых переменных была установлена связь между наличием ультразвуковых признаков наличия тофусов (отношение шансов [ОШ] – 1,24 (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,03–1,50) и положительным сигналом при доплерографии (ОШ – 1,67 (95% ДИ: 1,09–2,56) с наличием атеросклеротических бляшек. По нашему мнению, авторы резонно считают, что полученные ими результаты служат основанием для изменения парадигмы лечения подагры и оправдывают назначение уратснижающих препаратов сразу после постановки диагноза, вопреки мнению экспертов о необходимости лекарственной коррекции урикемии лишь при прогрессировании заболевания (частых рецидивах приступов артрита, обнаружении подкожных тофусов) [19].

Некоторым ограничением нашего исследования являются статистически значимые различия по полу между БГУ и БГУ с кристаллами МУН (45–50% мужчин) и интермиттирующей подагрой и тофусной подагрой (> 86% мужчин) ($p < 0,0001$).

Заключение

Таким образом, выраженность хронического воспаления при ГУ может быть связана как с выраженностью ГУ, так и с накоплением кристаллов МУН в рамках принятой фенотипической классификации.

Не исключено, что нарастание выраженности хронического воспаления по мере прогрессии ГУ связано именно с увеличением накопления кристаллов МУН от фенотипа «ГУ без кристаллов МУН» до «хронической тофусной подагры». С этим может быть связано и параллельное нарастание частоты АГ, нефролитиаза, сывороточного уровня ГГТ и снижения СКФ, которые были выявлены нами ранее [20].

Если будут подтверждаться данные о непосредственном участии кристаллов МУН в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний при ГУ, это может служить основанием для изменения подходов к формированию принципов лекарственной терапии. В этом случае цель лечения ГУ следует рассматривать в большей степени, исходя из возможности растворения и предотвращения образования кристаллов МУН, а также блокирования инициированного ими воспалительного процесса.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Borghi C., Fogacci F., Cicero A.F. Crystal clear – part I: The role of uric acid in cardiorenal disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2025;142:106432. DOI: [10.1016/j.ejim.2025.07.028](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.07.028)
2. Елисеев М.С., Новикова А.М. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):120–128. DOI: [10.26442/00403660.2019.05.000232](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000232) EDN: [TOBJUH](https://www.edn.ru/TOBJUH)
Eliseev M.S., Novikova A.M. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Therapeutic Archive*. 2019;91(5):120–128. (In Russ.). DOI: [10.26442/00403660.2019.05.000232](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000232) EDN: [TOBJUH](https://www.edn.ru/TOBJUH)

3. Subbu G.R., Tiwaskar M., Muruganathan A., Rajasekar R. Prehyperuricemia Deserves More Attention in this Era of Metabolic Explosion: A Review. *J. Assoc. Physicians. India.* 2025;73(4):69–74. DOI: [10.59556/japi.73.0905](https://doi.org/10.59556/japi.73.0905)
4. Dalbeth N., House M.E., Aati O., et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74(5):908–911. DOI: [10.1136/annrheumdis-2014-206397](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206397)
5. Dalbeth N., Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(9):1598–1600. DOI: [10.1136/annrheumdis-2014-205304](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205304)
6. Zhang W.Z. Uric acid en route to gout. *Adv. Clin. Chem.* 2023;116:209–275. DOI: [10.1016/bs.acc.2023.05.003](https://doi.org/10.1016/bs.acc.2023.05.003)
7. Ruggiero C., Cherubini A., Ble A., et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur. Heart J.* 2006;27(10):1174–1181. DOI: [10.1093/eurheartj/ehi879](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi879)
8. Ali N. Serum Uric Acid as a Mediator of Insulin Resistance: Molecular Mechanisms and Metabolic Pathways. *Endocrinol. Diabetes Metab.* 2026;9(1):e70163. DOI: [10.1002/edm2.70163](https://doi.org/10.1002/edm2.70163)
9. Wu H., Wang Y., Ren Z., et al. Overnutrition-induced gout: An immune response to NLRP3 inflammasome dysregulation by XOD activity increased in quail. *Front. Immunol.* 2022;13:1074867. DOI: [10.3389/fimmu.2022.1074867](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1074867)
10. Estevez-Garcia I.O., Gallegos-Nava S., Vera-Pérez E., et al. Levels of Cytokines and MicroRNAs in Individuals With Asymptomatic Hyperuricemia and Ultrasonographic Findings of Gout: A Bench-to-Bedside Approach. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2018;70(12):1814–1821. DOI: [10.1002/acr.23549](https://doi.org/10.1002/acr.23549)
11. Rosenthal A.K., Csuka M.E., Halverson P., McCarty D.J., MD: A Giant of Rheumatology. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2024;50(1):15–23. DOI: [10.1016/j.rdc.2023.08.001](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2023.08.001)
12. Lu Y., Lu C., Chen P., et al. Association of systemic inflammatory response index with serum uric acid levels, hyperuricemia, and gout in adults aged 20 years and older in the United States: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2025;104(30):e43566. DOI: [10.1097/MD.00000000000043566](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000043566)
13. Peral-Garrido M.L., Gómez-Sabater S., Caño R., et al. Systemic inflammation in asymptomatic hyperuricaemia with sonographic crystal deposits, including a comparison with normouricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(4):1807–1816. DOI: [10.1093/rheumatology/keae533](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae533)
14. Sproston N.R., Ashworth J.J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front. Immunol.* 2018;9:754. DOI: [10.3389/fimmu.2018.00754](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754)
15. Yoshida K., Glynn R.J., Choi H.K., et al. Canakinumab's Effect Against Subsequent Gout Flares and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels: A Causal Mediation Analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2023;75(4):817–824. DOI: [10.2147/JIR.S549357](https://doi.org/10.2147/JIR.S549357)
16. Zeng H., Zheng L., Wu D., et al. Exploring Immunological Determinants and Constructing a Predictive Model for Diagnosis of Gout: Insights Into Immune Biomarkers. *J Inflamm Res.* 2025;18:14629–14647. DOI: [10.2147/JIR.S549357](https://doi.org/10.2147/JIR.S549357)
17. Chen Z., Guo Q., Zhang Y., et al. A systems immunology perspective on gout pathogenesis and its precision-targeted treatment strategies. *Front. Immunol.* 2025;16:1615914. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1615914](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1615914)
- Erratum in: *Front. Immunol.* 2025;16:1713414. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1713414](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1713414)
18. Calabuig I., Martínez-Sanchis A., Andrés M. Sonographic Tophi and Inflammation Are Associated With Carotid Atheroma Plaques in Gout. *Front. Med. (Lausanne).* 2021;8:795984. DOI: [10.3389/fmed.2021.795984](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.795984)
19. Елисеев М.С. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):129–133. DOI: [10.47360/1995-4484-2021-129-133](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-129-133) EDN: GPVEFY
- Eliseev M.S. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):129–133 (In Russ.). DOI: [10.47360/1995-4484-2021-129-133](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-129-133) EDN: GPVEFY
20. Елисеев М.С., Чикина М.Н., Кузьмина Я.И. Сравнение анамнестических и лабораторных показателей у пациентов с различными фенотипами гиперурикемии (данные пилотного исследования). *Медицинский алфавит.* 2025;(28):22–26. DOI: [10.47360/1995-4484-2021-129-133](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-129-133) EDN: GPVEFY
- Eliseev M.S., Chikina M.N., Kuzmina Y.I. Comparison of anamnestic and laboratory parameters in patients with different phenotypes of hyperuricemia (data from a pilot study). *Medical alphabet.* 2025;(28):22–26. (In Russ.). DOI: [10.33667/2078-5631-2025-28-22-26](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-28-22-26)

Информация о вкладе авторов

Елисеев М.С. – научное руководство работой, концепция, разработка дизайна исследования, редактирование окончательного варианта рукописи; Чикина М.Н. – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация статистических данных, написание первоначального варианта рукописи; Кузьмина Я.И. – сбор материала, анализ и интерпретация статистических данных, написание первоначального варианта рукописи, редактирование окончательного варианта рукописи; Глухова С.И. – анализ и интерпретация статистических данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Елисеев Максим Сергеевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией микрокристаллических артритов, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия, e-mail: elicmax@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>.

Чикина Мария Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория микрокристаллических артритов, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия, e-mail: maria.sorokvasha@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>.

Кузьмина Янина Игоревна, младший научный сотрудник, лаборатория микрокристаллических артритов, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия, e-mail: jakuzma@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-6138-9736>.

Глухова Светлана Ивановна, канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник, отдел координации научной деятельности, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия, e-mail: sveglukhova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>.

Information on author contributions

Eliseev M.S. – scientific supervision, concept, study design development, editing of the final manuscript; Chikina M.N. – data collection and processing, statistical data analysis and interpretation, writing of the initial manuscript; Kuzmina Ya.I. – data collection, statistical data analysis and interpretation, writing of the initial manuscript, final manuscript editing; Glukhova S.I. – statistical data analysis and interpretation.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Maxim S. Eliseev, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Microcrystalline Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, e-mail: elicmax@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>.

Maria N. Chikina, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Microcrystalline Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, e-mail: maria.sorokvasha@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>.

Yanina I. Kuzmina, Junior Research Scientist, Laboratory of Microcrystalline Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, e-mail: jakuzma@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-6138-9736>.

Svetlana I. Glukhova, Cand. Sci., Senior Research Scientist, Department of Scientific Activity Coordination, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, e-mail: sveglukhova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>.

Поступила 28.04.2026;
рецензия получена 11.05.2026;
принята к публикации 03.06.2026.

Received 28.04.2026;
review received 11.05.2026;
accepted for publication 03.06.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-81-89>
УДК 616.1-008.9-056.7:314.15(470+571)

Клиническая характеристика пациентов с болезнью Фабри в российской популяции

Моисеев А.С.¹, Буланов Н.М.¹, Федулова Е.Р.¹, Мершина Е.А.², Моисеев С.В.¹

¹ Клиника имени Е.М. Тареева, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119435, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11/5

² Университетская клиника, Медицинский научно-образовательный институт Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (МГУ им. М.В. Ломоносова), 119234, Москва, пр-т Ломоносовский, 27, корп. 10

Аннотация

Введение. Болезнь Фабри – X-сцепленное лизосомное заболевание накопления с мультисистемным поражением, клинические проявления и тяжесть которого существенно различаются у мужчин и женщин. Разнообразие ранних симптомов и поражения органов-мишеней нередко приводит к поздней диагностике заболевания, в то время как своевременное установление диагноза имеет принципиальное значение для раннего начала специфической терапии.

Цель: изучить клинические проявления болезни Фабри у мужчин и женщин в российской популяции за период с 2015 по 2026 гг. для диагностики заболевания на ранних этапах.

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование со сравнительным анализом клинических проявлений болезни Фабри у взрослых мужчин и женщин. В когортное исследование, которое охватывало период с 2015 по 2026 гг., были включены 259 взрослых пациентов с болезнью Фабри, подтвержденной при молекулярно-генетическом исследовании (150 мужчин и 109 женщин; медиана возраста – 45,5 года). Для оценки поражения органов-мишеней определяли суточную альбуминурию, сывороточный уровень креатинина, проводили суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца и головного мозга. Клинические проявления анализировали во всей выборке и отдельно у мужчин и женщин.

Результаты. У большинства пациентов с детского или подросткового возраста наблюдались типичные ранние симптомы болезни Фабри, в том числе нейропатическая боль в кистях и стопах (67,6%), ангиокератомы (33,6%), вихревидная кератопатия (58,3%), снижение потоотделения (49,4%) и/или желудочно-кишечные нарушения (19,3%). Основными органами-мишенями при болезни Фабри являются почки, сердце и головной мозг, поражение которых было выявлено у 80,3; 61,0 и 48,3% пациентов соответственно. Несмотря на достаточно молодой возраст обследованных пациентов, у многих из них были зарегистрированы различные исходы заболевания, такие как диализзависимая хроническая почечная недостаточность (20,1%), инсульт (18,1%), в том числе повторный, и/или выраженная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) (21,6%), сопровождавшаяся аритмиями и/или хронической сердечной недостаточностью. Смертность во время периода наблюдения составила 12,7%. У мужчин заболевание характеризовалось более тяжелым течением и более ранним развитием неблагоприятных исходов.

Закключение. Предполагать болезнь Фабри у взрослых пациентов следует при наличии нефропатии или гипертрофии миокарда ЛЖ неясного происхождения и/или инсульта, развившегося в молодом возрасте, а также типичных ранних проявлений заболевания.

Ключевые слова:	болезнь Фабри; LysoGL3; α-галактозидаза А; нефропатия; гипертрофия левого желудочка; инсульт.
Финансирование:	работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций
Соответствие принципам этики:	исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации и одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол заседания № 12 от 15.01.2026). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Моисеев А.С., Буланов Н.М., Федулова Е.Р., Мершина Е.А., Моисеев С.В. Клиническая характеристика пациентов с болезнью Фабри в российской популяции. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):81–89. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-81-89

Моисеев Алексей Сергеевич, e-mail: moiseev7alexey@gmail.com.

© Моисеев А. С., Буланов Н. М., Федулова Е. Р., Мершина Е. А., Моисеев С. В., 2026

Clinical characteristics of patients with Fabry disease in the Russian population

Moiseev A.S.¹, Bulanov N.M.¹, Fedulova E.R.¹, Mershina E.A.², Moiseev S.V.¹

¹ Tareev Clinic of Internal Diseases, I. Sechenov First Moscow State Medical University, 11/5, Rossolimo Street, Moscow, 119435, Russian Federation

² University Clinic, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University, Corp. 10, 27, Lomonosov Avenue, Moscow, 119234, Russian Federation

Abstract

Introduction. Fabry disease is an X-linked lysosomal storage disorder with multisystem involvement, the clinical manifestations and severity of which differ significantly between males and females. The diversity of early symptoms and target organ damage often leads to delayed diagnosis, while timely diagnosis is essential for early initiation of specific therapy.

Aim: To study the clinical features of Fabry disease in males and females in the Russian population over the period from 2015 to 2026 for early diagnosis of the disease.

Material and Methods. A retrospective cohort study with a comparative analysis of clinical manifestations of Fabry disease in adult males and females was conducted. The cohort study, covering the period from 2015 to 2026, included 259 adult patients with Fabry disease confirmed by molecular genetic testing (150 males and 109 females; median age 45.5 years). To assess target organ damage, daily albuminuria, serum creatinine levels, 24-hour Holter ECG monitoring, echocardiography, cardiac and brain magnetic resonance imaging (MRI) were performed. Clinical manifestations were assessed in the overall cohort and separately in males and females.

Results. The majority of patients had typical early manifestations of Fabry disease from childhood or adolescence, including neuropathic pain in the hands and feet (67.6%), angiokeratomas (33.6%), cornea verticillata (58.3%), hypohidrosis (49.4%), and/or gastrointestinal symptoms (19.3%). The target-organ involvement, that is, kidney, heart, and brain disease, was detected in 80.3%, 61.0%, and 48.3% of patients, respectively. Despite the relatively young age of the examined patients, many presented various disease outcomes, such as dialysis-dependent chronic renal failure (20.1%), stroke (18.1%), including recurrent stroke, and/or severe left ventricular hypertrophy (LVH) (21.6%) accompanied by arrhythmias and/or chronic heart failure. Mortality during follow-up was 12.7%. Male patients had a more severe clinical course of Fabry disease and developed adverse outcomes at younger age.

Conclusion. Fabry disease should be suspected in adults patients with nephropathy or left ventricular hypertrophy of unknown origin and/or stroke at a young age, particularly when these findings are accompanied by typical early manifestations of the disease.

Keywords:	Fabry disease, LysoGL3, α -galactosidase A, nephropathy, left ventricular hypertrophy, stroke.
Funding:	the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations.
Compliance with ethical standards:	The study was performed in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Local Ethics Committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (protocol No. 12 dated January 15, 2026). All patients provided written informed consent to participate in the study.
For citation:	Moiseev A.S., Bulanov N.M., Fedulova E.R., Mershina E.A., Moiseev S.V. Clinical characteristics of patients with Fabry disease in the Russian population. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):81–89. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-81-89

Болезнь Фабри – это редкая наследственная лизосомная болезнь накопления, развивающаяся в результате недостаточности лизосомного фермента α -глюкозидазы А и накопления гликофинголипидов в различных органах и тканях. Причиной дефицита фермента являются патогенные варианты гена *GLA*, расположенного на X-хромосоме [1]. Учитывая X-сцепленный тип наследования болезни Фабри, у мужчин патогенный вариант гена находится в гемизиготном состоянии, а у женщин – в гетерозиготном. В связи с этим у мужчин первые прояв-

ления болезни появляются в более молодом возрасте, а течение ее более тяжелое, чем у женщин. Тем не менее, типичные проявления болезни Фабри нередко наблюдаются и у женщин, которых не следует считать «здоровыми носительницами» патогенного варианта гена *GLA* [2].

Первые симптомы болезни Фабри, появляющиеся в детском или подростковом возрасте, включают в себя нейропатическую боль в кистях и стопах, обычно развивающуюся в жаркую погоду, при повышении температуры тела или физической нагрузке, ангиокератомы (много-

численные мелкие темно-красные папулы на передней брюшной стенке, преимущественно вокруг пупка, в поясничной и паховой областях, на верхней поверхности бедер и губах), снижение или отсутствие потоотделения, желудочно-кишечные нарушения (боли в животе, тошнота, рвота, поносы, запоры), вихревидную кератопатию (коричнево-золотистые отложения в роговице в виде волнообразных линий) [1]. В старшем возрасте (после 20–30 лет) у пациентов с болезнью Фабри развивается поражение внутренних органов, в том числе почек (протеинурия, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации – СКФ), сердца (асимметричная или симметричная гипертрофия миокарда, сопровождающаяся кардиалгиями, нарушениями ритма сердца и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ)) и головного мозга (инсульт и транзиторные ишемические атаки). Основные методы диагностики болезни Фабри – молекулярно-генетическое исследование, определение в высушенных пятнах крови активности α -галактозидазы А и глоботриаозилсфингозина (LysoGL3) – глико-сфинголипида, откладывающегося в тканях.

Болезнь Фабри относится к орфанным заболеваниям. Распространенность ее составляет 1 на 50 000–100 000 населения, хотя истинная частота болезни в популяции может быть выше, так как она нередко остается недиагностированной. Своевременное установление диагноза имеет важное значение, учитывая доступность ферментозаместительной терапии рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А, которая позволяет остановить или по крайней мере замедлить прогрессирующее поражение органов, прежде всего почек, сердца и головного мозга.

Цель исследования: изучить клинические проявления болезни Фабри у взрослых мужчин и женщин в российской популяции за период с 2015 по 2026 гг. для диагностики заболевания на ранних этапах.

Материал и методы

В анализ включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с подтвержденной болезнью Фабри. Критериями диагноза служили наличие патогенного варианта гена GLA в гемизиготном состоянии у мужчин и в гетерозиготном состоянии у женщин, снижение активности α -галактозидазы А (у мужчин) и повышение содержания LysoGL3 в высушенных пятнах крови, а также наличие типичных проявлений заболевания – нейропатической боли, ангиоkeratom и/или вихревидной кератопатии. У родственников пациентов с определенной болезнью Фабри достаточным для установления диагноза, в том числе при отсутствии типичных клинических проявлений, считали наличие того же патогенного варианта гена GLA.

Молекулярно-генетическое тестирование, а также определение активности α -галактозидазы А и уровня LysoGL3 в высушенных пятнах крови выполняли в лабораториях Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей. Активность фермента и концентрацию LysoGL3 измеряли методом тандемной масс-спектрометрии. Нормальным считали содержание LysoGL3 менее 2,0 нг/мл.

Для диагностики поражения почек у всех пациентов определяли суточную альбуминурию турбидиметрическим методом, протеинурию стандартным методом, сувороточный уровень креатинина и рассчитывали СКФ по формуле CKD-EPI. Стадию хронической болезни по-

чек (ХБП) устанавливали на основании рекомендаций KDIGO (2020) и Научного общества нефрологов России (2016). Критериями поражения почек при болезни Фабри считали альбуминурию ≥ 30 мг/сут и/или снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Поражение сердца оценивали на основании ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ), которую выполняли на магнитно-резонансных томографах с напряженностью поля 1,5 Тл Магнетом Аванто (Siemens Healthcare, Germany) или Оптима 450 (GE Healthcare, USA). Для выявления отсроченного контрастирования миокарда использовали гадолиний-содержащий препарат, который вводили внутривенно. Критериями гипертрофии миокарда считали увеличение толщины стенки ЛЖ и/или межжелудочковой перегородки ≥ 12 мм, а также увеличение индекса массы миокарда ЛЖ более 85 г/м² у мужчин и более 81 г/м² у женщин. Очаговые изменения в белом веществе головного мозга и признаки перенесенного инсульта определяли при МРТ головного мозга на аппарате Siemens Magnetom Skyra 3 Тесла.

Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку большинство показателей не имело нормального распределения, все количественные показатели представлены медианой. Категориальные признаки описывали абсолютными и относительными (в %) частотами встречаемости. Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах использовали U-критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Расчеты выполняли с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS STATISTICS 22.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов.

В когортное исследование были включены 259 взрослых пациентов с болезнью Фабри, выявленной с 2015 по 2026 гг. и подтвержденной при молекулярно-генетическом исследовании, в том числе 150 мужчин и 109 женщин. Медиана возраста на момент обследования составила 45,5 года (таблица).

Женщины были старше мужчин (медиана возраста 49,5 и 42,6 года соответственно; $p = 0,01$). Первые симптомы болезни Фабри у мужчин появлялись значительно раньше, чем у женщин (медиана возраста 9,0 и 15,0 года соответственно; $p < 0,01$).

У всех пациентов были выявлены патогенные варианты гена GLA. Снижение активности α -галактозидазы А у мужчин наблюдалось чаще, чем у женщин, в то время как содержание LysoGL3 было повышено практически у всех пациентов, как у мужчин, так и у женщин (99,3 и 95,4% соответственно). При этом медиана содержания биомаркера в высушенных пятнах крови у мужчин значительно превышала таковую у женщин (80,5 и 7,3 нг/мл соответственно).

Девяносто семь (37,5%) из 259 пациентов были пробандами, в то время как в остальных 162 (62,5%) случаях диагноз был установлен в результате семейного скрининга. У 46 пробандов болезнь Фабри была диагностирована в результате национального скрининга, проводившегося в российских диализных отделениях, в том числе у одного пациента – после трансплантации почки.

Таблица. Характеристика взрослых пациентов с болезнью Фабри

Table. Characteristics of adult patients with Fabri's disease

Показатели	Все, n = 259	Мужчины, n = 150	Женщины, n = 109	p
Возраст, лет	45,5 (36,0; 55,0)	42,6 (32,0; 49,0)	49,5 (19,0; 78,0)	0,01
Возраст развития первого симптома, лет	11,0 (6,0; 25,0)	9,0 (6,0; 17,0)	15,0 (7,0; 42,5)	<0,01
Снижение а-галактозидазы А, n (%)	149/194 (76,8)	123/130 (94,6)	26/64 (40,6)	<0,01
Повышение LysoGL3, n (%)	253 (97,7)	149 (99,3)	104 (95,4)	0,04
LysoGL3, нг/мл	15,2 (5,9; 82,7)	80,5 (28,3; 108,2)	7,3 (4,3; 11,3)	<0,01
Ранние симптомы БФ, n (%)				
Любой симптом	209 (80,7)	130 (86,7)	79 (72,4)	<0,01
Нейропатическая боль	175 (67,6)	116 (77,3)	59 (54,1)	<0,01
Ангиоцератомы	87 (33,6)	75 (50,0)	12 (11,0)	<0,01
Вихревидная кератопатия	151 (58,3)	75 (50,0)	76 (69,7)	<0,01
Гипо-/ангидроз	128 (49,4)	97 (64,7)	31 (28,4)	<0,01
Желудочно-кишечные нарушения	50 (19,3)	35 (23,3)	15 (13,8)	0,05
Поражение органов-мишеней, n (%)				
Головной мозг				
Инсульт в анамнезе	47 (18,1)	32 (21,3)	15 (13,8)	0,12
Очаговые изменения (МРТ)	125 (48,3)	78 (52,0)	47 (43,1)	0,16
Почки				
Альбуминурия 30-299 мг/сут	94 (36,3)	46 (30,7)	48 (44,0)	0,02
Альбуминурия ≥300 мг/сут	51 (19,7)	34 (22,7)	17 (15,6)	0,1
Протеинурия >3000 мг/сут	14 (5,4)	10 (6,7)	4 (3,7)	0,22
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	75 (29,0)	64 (42,7)	11 (10,1)	<0,01
Диализ или трансплантация почки	52 (20,1)	49 (32,7)	3 (2,8)	<0,01
Сердце:				
Гипертрофия ЛЖ	158 (61,0)	103 (68,7)	55 (50,5)	<0,01
Очаги фиброза (МРТ)	64/220 (29,1)	37/120 (30,8)	27/100 (27,0)	0,5
Толщина стенки ЛЖ, мм	8,0 (7,0; 11,0)	9,0 (8,0; 12,0)	8,0 (7,0; 9,5)	<0,01
Толщина МЖП, мм	11,0 (9,0; 15,0)	13,0 (10,0; 15,5)	11,0 (9,0; 13,0)	<0,01
Индекс ММЛЖ, г/м ²	88,0 (65,5; 124,0)	107,0 (84,0; 149,0)	70,0 (57,0; 90,0)	<0,01
Фракция выброса ЛЖ, %	67,0 (62,0; 72,0)	65,5 (61,5; 70,0)	69,0 (62,0; 73,0)	0,23
Боль в груди	16 (6,2)	9 (6,0)	7 (6,4)	0,89
Сердечная недостаточность	14 (5,4)	6 (4,0)	8 (7,3)	0,24
Фибрилляция предсердий	21 (8,1)	10 (6,7)	11 (10,1)	0,32
Имплантация кардиостимулятора	11 (4,2)	4 (2,7)	7 (6,4)	0,21

Примечание: приведены медианы и межквартильный размах, если не указано иное. МЖП – межжелудочковая перегородка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек.

Ранние симптомы болезни Фабри.

По крайней мере один ранний симптом болезни Фабри наблюдался у 80,7% пациентов (см. табл.). Чаще всего встречались нейропатическая боль (67,6%), вихревидная кератопатия (58,3%) и снижение или отсутствие потоотделения (49,4%), реже – ангиоцератомы (33,6%) и желудочно-кишечные нарушения (19,3%). Частота нейропатической боли, ангиоцератом и гипогидроза у мужчин была выше, чем у женщин, в то время как вихревидная кератопатия, наоборот, чаще встречалась у женщин. Частота желудочно-кишечных нарушений у мужчин превышала таковую у женщин, однако разница не достигла статистической значимости (рис. 1).

Поражение почек

В целом частота поражения почек составила 80,3%. Основными проявлениями нефропатии Фабри были небольшая альбуминурия (обычно менее 1 г/сут) и/или снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Протеинурия нефротического уровня (> 3 г/сут) наблюдалась редко и не сопровождалась развитием нефротического синдрома. У 24 пациентов диагноз нефропатии Фабри был подтвержден при биопсии почки. ХБП 5-й стадии наблюдалась у 52 (20,1%) из 259 пациентов. У 45 из них проводилось лече-

ние гемодиализом, а в 7 случаях была выполнена трансплантация почки. У мужчин поражение почек встречалось чаще, чем у женщин (84,7 и 65,1% соответственно) и характеризовалось более тяжелым течением, в частности, значительно более частым развитием ХБП 5-й стадии, требовавшей заместительной почечной терапии (32,7 и 2,8% соответственно).

Поражение сердца

У 220 пациентов толщину стенок и показатели функции ЛЖ измеряли при МРТ, а у остальных – с помощью эхокардиографии. Гипертрофия ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки и/или задней стенки ≥ 12 мм) была выявлена у 158 (61,0%) пациентов и у мужчин встречалась чаще, чем у женщин (68,7 и 50,5% соответственно). Кроме того, у мужчин медианы толщины стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки и индекса массы миокарда ЛЖ превышали таковые у женщин. Очаги фиброза при МРТ с контрастированием гадолинием были выявлены у 24,7% из 220 пациентов и с одинаковой частотой встречались у мужчин и женщин.

У 56 (21,6%) пациентов, в том числе у 37 (24,7%) мужчин и 19 (17,4%) женщин, наблюдалась выраженная гипертрофия миокарда, характеризовавшаяся увеличени-

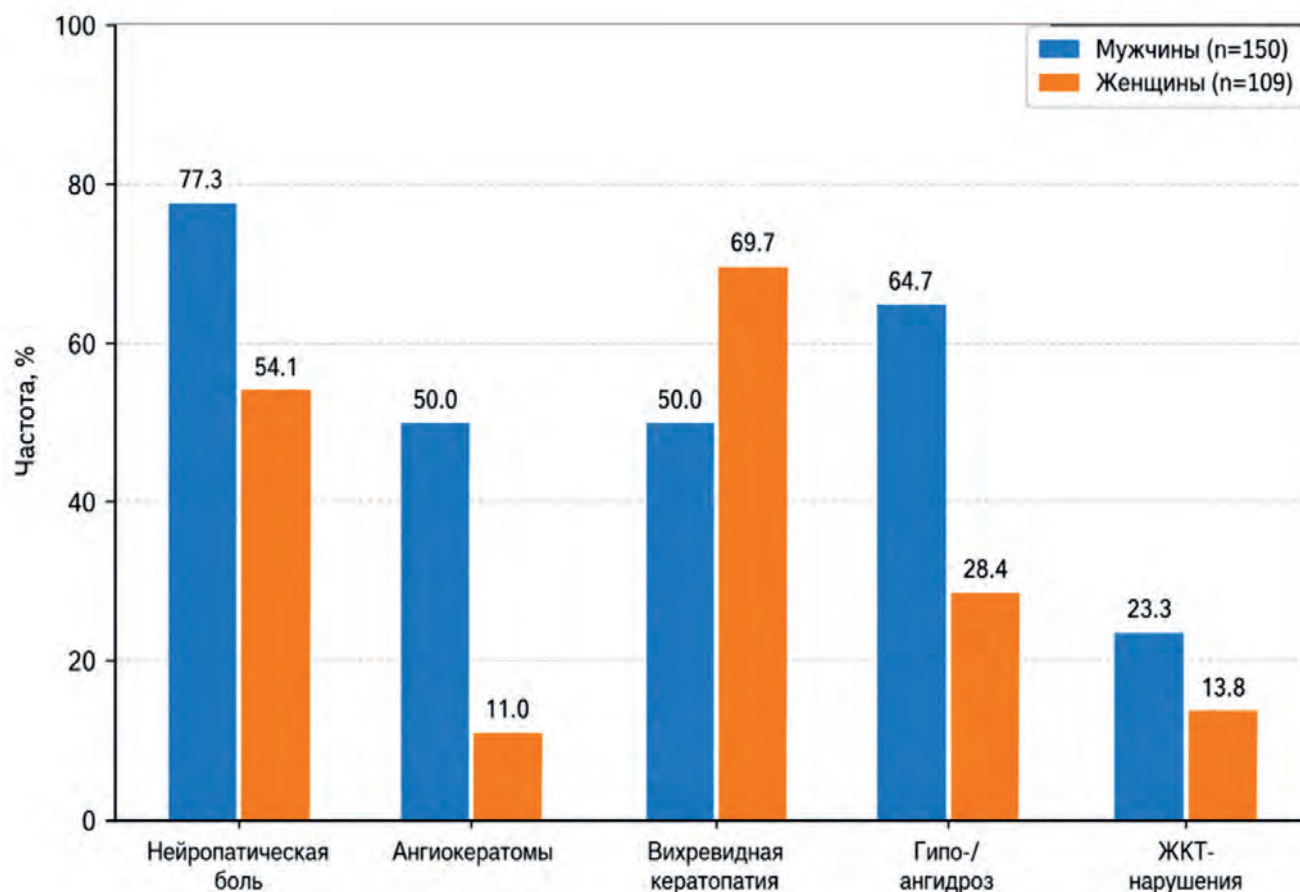


Рис. 1. Ранние клинические проявления болезни Фабри у мужчин и женщин
Fig. 1. Early clinical manifestations of Fabry disease in men and women

ем толщины межжелудочковой перегородки и/или задней стенки ЛЖ ≥ 15 мм. В этой выборке медиана индекса массы миокарда ЛЖ составляла 164 г/м² у мужчин и 113 г/м² – у женщин. У 34 (60,7%) из 56 пациентов гипертрофия миокарда была асимметричной (отношение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки $> 1,3$), а у остальных – симметричной. Проявления выраженной гипертрофии миокарда включали в себя кардиалгии, хроническую сердечную недостаточность с сохраненной или умеренно сниженной фракцией выброса ЛЖ и нарушения ритма сердца (прежде всего фибрилляцию предсердий), частота которых была сходной у мужчин и женщин.

Поражение головного мозга

При МРТ головного мозга очаговые изменения в белом веществе, характерные для болезни Фабри, были выявлены примерно у половины пациентов. Частота их была сходной у мужчин и женщин. Инсульт в анамнезе зарегистрирован у 18,1% пациентов. Частота его была несколько выше у мужчин, однако разница не достигла статистической значимости (рис. 2).

Смертность

Во время периода наблюдения из 259 пациентов умерли 33 (12,7%). Все умершие пациенты были мужчинами. Медиана возраста на момент смерти составила 45,0 года. Двадцать шесть умерших пациентов находились на лечении программным гемодиализом и чаще всего умирали внезапно. Двое пациентов умерли от инсульта.

Обсуждение

В наше исследование были включены большинство взрослых пациентов с болезнью Фабри, идентифицированных в Российской Федерации за последние 10 лет. Только у четверти из них диагноз был заподозрен врачами на основании клинических проявлений, в то время как в остальных случаях он был установлен в результате национального скрининга, проводившегося в российских диализных отделениях [3], или семейного скрининга, т. е. обследования родственников пробандов [4]. При этом у большинства пациентов (чаще у мужчин) с детского или подросткового возраста определялись типичные ранние симптомы болезни Фабри, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы и/или снижение потоотделения. К «классическим» симптомам болезни Фабри, имеющим важное диагностическое значение, относят также вихревидную кератопатию [5], которая в нашей выборке была выявлена при осмотре с помощью щелевой лампы более чем у половины пациентов. Из-за гипо- или ангидроза пациенты с болезнью Фабри плохо переносят жару, а повышение (или реже снижение) температуры окружающей среды или температуры тела – это основной фактор, провоцирующий развитие нейропатической боли. Нейропатические боли в кистях и стопах у детей и подростков нередко трактовались педиатрами как боли в суставах, что служило причиной установления ревматологических диагнозов, таких как ювенильный или ревматоидный артрит, системная красная волчанка и т. д. [6]. Диагности-

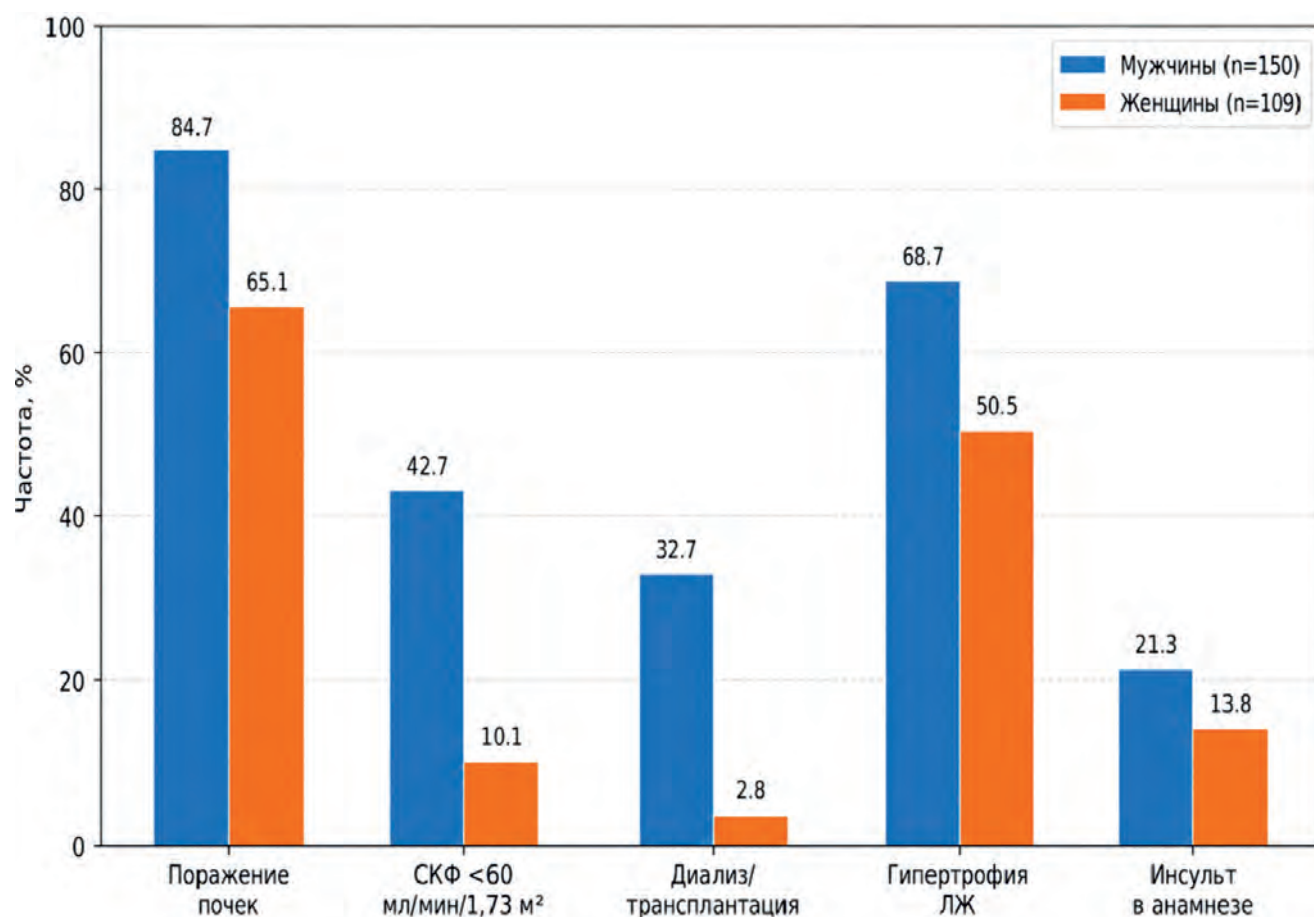


Рис. 2. Поражение органов-мишеней и тяжелые исходы болезни Фабри у мужчин и женщин
Fig. 2. Target organ failure and severe outcomes of Fabry disease in men and women

ка болезни Фабри, как и других орфанных заболеваний, остается поздней и в других странах [7], хотя подтвердить этот диагноз относительно несложно, а все необходимые исследования в России не только доступны в любом регионе, но и могут быть выполнены бесплатно.

Обязательный критерий диагноза болезни Фабри – наличие патогенного варианта гена *GLA* в гемизотном состоянии у мужчин или гетерозиготном состоянии у женщин [8]. К настоящему времени описано более 1000 вариантов этого гена, а клиническое значение многих из них неизвестно, поэтому для подтверждения диагноза, особенно при отсутствии «классических» симптомов, определяют содержание а-галактозидазы A и LysoGL3 в высушенных пятнах крови. Снижение активности лизосомного фермента было информативным критерием диагноза у мужчин, однако у 2/3 женщин его содержание осталось нормальным. Для диагностики болезни Фабри, в том числе в скрининговых исследованиях, измеряют также содержание LysoGL3, которое не только является достаточно надежным маркером заболевания у пациентов обоего пола, но и ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных исходов [9]. Содержание этого биомаркера увеличивается в десятки раз у мужчин и в меньшей степени у женщин. Чтобы повысить специфичность данного показателя у женщин, особенно при небольшом его повышении, предложено определять отношение содержания а-галактозидазы A/LysoGL3 [10]. Следует подчеркнуть, что у родственников пробанда с определенным ди-

агнозом болезни Фабри достаточным для установления диагноза считают наличие того же варианта гена *GLA*, выявленного при молекулярно-генетическом исследовании [8].

Отложение гликофинголипидов в тканях у пациентов с болезнью Фабри может быть определено при гистологическом исследовании биоптата почки или сердца, однако биопсию не считают необходимым методом диагностики этого заболевания. В нашей выборке биопсия почки была выполнена 24 пациентам. Чаще всего ее проводили пациентам с нефропатией неясного генеза, когда нефрологи не предполагали диагноз болезни Фабри, который можно было бы установить с помощью молекулярно-генетического исследования и других неинвазивных методов. Реже мы использовали биопсию почки у пациентов с установленным диагнозом болезни Фабри для исключения других причин нефропатии при атипичном ее течении, например, при наличии высокой протеинурии или при быстром ухудшения функции почек у молодых женщин [11].

Основными органами-мишенями при болезни Фабри являются почки, сердце и головной мозг, поражение которых наблюдалось у 80,3; 61,0 и 48,3% взрослых пациентов соответственно. Частота поражения органов-мишеней зависит от возраста. У детей и подростков наблюдаются только перечисленные выше ранние симптомы, в то время как признаки поражения почек, сердца и/или головного мозга обычно появляются после 20

лет и постепенно нарастают. Особенности нефропатии Фабри – развитие в молодом возрасте (20–30 лет), относительно медленное прогрессирование, отсутствие нефротического синдрома, выраженных изменений мочевого осадка и высокой артериальной гипертензии. К основным проявлениям поражения почек при болезни Фабри относятся альбуминурия, хотя прогрессирующее снижение СКФ возможно и при отсутствии белка в моче. Например, среди 1262 взрослых пациентов с болезнью Фабри, включенных в Fabry Registry, альбуминурия не превышала 300 мг/сут у 11% мужчин и 27% женщин с расчетной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [12].

Поражение сердца при болезни Фабри характеризовалось гипертрофией ЛЖ, которая чаще всего была умеренной и не сопровождалась клиническими симптомами. Однако у каждого пятого пациента толщина межжелудочковой перегородки и/или задней стенки ЛЖ достигала 15 мм и более, т. е. соответствовала критериям диагноза гипертрофической кардиомиопатии. Выраженная гипертрофия ЛЖ проявлялась нарушениями ритма, сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и кардиалгиями. У части пациентов развитию гипертрофии ЛЖ способствовала ХБП 5-й стадии. Среди аритмий чаще всего встречалась фибрилляция предсердий [13]. В регистре Fabry Outcomes Survey (FOS) частота гипертрофии ЛЖ, выявленной при эхокардиографии у 304 нелеченых пациентов с болезнью Фабри, составила 53% у мужчин и 33% у женщин [14]. В этом исследовании масса миокарда ЛЖ коррелировала с возрастом, а наличие гипертрофии миокарда также сопровождалось значительным увеличением частоты симптомов со стороны сердца и аритмий.

В отличие от гипертрофической кардиомиопатии для болезни Фабри считают характерной симметричную гипертрофию миокарда, не сопровождающуюся обструкцией выносящего тракта ЛЖ. Однако наши данные не подтверждают это положение, так как у многих пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ наблюдалось асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки, которое в отдельных случаях вызывало появление высокого градиента давления в выносящем тракте и потребовало хирургического вмешательства. Для оценки размеров и функции сердца у пациентов с болезнью Фабри мы использовали МРТ с контрастированием гадолинием [15], которая обладает большей точностью по сравнению с эхокардиографией и позволяет выявить очаги фиброза миокарда, имеющие неблагоприятное прогностическое значение [16]. В нашем исследовании они определялись у четверти мужчин и женщин, причем иногда при отсутствии существенной гипертрофии миокарда ЛЖ.

Самым частым признаком поражения головного мозга при болезни Фабри были бессимптомные очаговые изменения в белом веществе, которые определялись при МРТ примерно в половине случаев. Иногда они расценивались неврологами как проявление рассеянного склероза. С возрастом количество и размеры очагов обычно увеличиваются, а в некоторых исследованиях была выявлена корреляция между наличием очаговых изменений в белом веществе головного мозга и развитием инсульта [17].

Результаты нашего исследования подтверждают, что болезнь Фабри характеризуется неблагоприятным прогнозом. Несмотря на достаточно молодой возраст обследованных пациентов (медиана – 45,5 года), у многих из них были зарегистрированы различные исходы заболевания, такие как диализзависимая хроническая почечная

недостаточность (20,1%), инсульт (18,1%), в том числе повторный, и/или выраженная гипертрофия ЛЖ (21,6%), сопровождавшаяся аритмиями и/или хронической сердечной недостаточностью, а смертность во время периода наблюдения составила 12,7%. Фенотип болезни Фабри, который мы предложили выделять с учетом преобладающего поражения того или иного органа-мишени [18], может со временем меняться за счет присоединения поражения других органов вследствие прогрессирующего накопления гликофинголипидов в клетках различных тканей. Прогрессированию гипертрофии ЛЖ и повышению риска сердечно-сосудистых осложнений может способствовать лечение гемодиализом, а фибрилляция предсердий может осложниться кардиоэмболическим инсультом.

Частота неблагоприятных исходов у мужчин была ожидаемо выше, чем у женщин с учетом X-сцепленного типа наследования болезни Фабри. Например, частота диализзависимой хронической почечной недостаточности у мужчин была в 10 раз выше, чем у женщин (32,7 и 2,8% соответственно), а случаев смерти среди пациенток с этим заболеванием мы не регистрировали. Тем не менее, наши данные еще раз подтверждают, что женщин не следует считать «здоровыми носительницами» варианта гена *GLA*. У большинства пациенток, включенных в наше исследование, имелись субклинические признаки поражения органов-мишеней, а частота инсульта (13,8%) или выраженной гипертрофии миокарда (17,4%) фактически была близкой к таковой у мужчин. Таким образом, более медленное прогрессирование болезни Фабри у женщин не исключает возможность развития неблагоприятных исходов в более старшем возрасте.

Развитие клинических проявлений болезни Фабри у гетерозиготных женщин считают следствием «смещенной» инактивации X-хромосом, сопровождающейся увеличением доли клеток (до 75–80%), в которых экспрессируется X-хромосома, несущая патогенный вариант гена *GLA* [19].

Необходимость своевременной диагностики болезни Фабри определяется доступностью ферментозаместительной терапии рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А – агалсидазой альфа, агалсидазой бета и пэгунигалсидазой альфа [20, 21]. Эффективность этих препаратов выше, если лечение начинают вскоре после появления симптомов или установления диагноза или в более молодом возрасте (до 40 лет) [22]. В России ферментозаместительную терапию у лиц мужского пола с классическим вариантом болезни Фабри начинают сразу после установления диагноза, в то время как у женщин она обоснована при наличии симптомов, ухудшающих качество жизни, например, нейропатической боли, или признаков поражения почек, сердца или головного мозга, в том числе субклинических.

Заключение

Диагностика болезни Фабри остается поздней, что в первую очередь связано с низкой информированностью врачей об этом орфанном заболевании. У взрослых пациентов предполагать диагноз болезни Фабри следует при наличии нефропатии, проявляющейся небольшой протеинурией и/или постепенным ухудшением функции почек, гипертрофии миокарда ЛЖ неясного генеза или инсульта/транзиторной ишемической атаки, развившихся в возрасте до 55–60 лет. В пользу диагноза болезни

Фабри свидетельствуют типичные клинические симптомы, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы, сниженное потоотделение и/или желудочно-кишечные нарушения, появившиеся в детском или подростковом возрасте, системность заболевания, развитие поражения внутренних органов в молодом возрасте и данные семейного анамнеза.

Для подтверждения диагноза болезни Фабри необходимо провести секвенирование гена *GLA* и определить активность α -галактозидазы A и LysoGL3 в высушенных пятнах крови. Клиническое течение болезни Фабри имеет выраженные половые особенности. У мужчин первые симптомы заболевания возникают в более молодом возрасте, чаще наблюдаются нейропатическая боль,

ангиокератомы и гипо-/ангидроз, а поражение почек и гипертрофия ЛЖ характеризуются большей частотой и тяжестью. У женщин заболевание в целом прогрессирует медленнее, однако у значительной части пациенток выявляются ранние проявления и поражение органов-мишеней, включая гипертрофию миокарда, поражение головного мозга и инсульт. Следовательно, женский пол не исключает клинически значимого течения болезни Фабри и необходимости своевременной диагностики и динамического наблюдения.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Germain D.P. Fabry disease. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010;5:30. DOI: [10.1186/1750-1172-5-30](https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30)
2. Wilcox W.R., Oliveira J.P., Hopkin R.J., et al.; Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol. Genet. Metab.* 2008;93(2):112–128. DOI: [10.1016/j.ymgme.2007.09.013](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.09.013)
3. Moiseev S., Fomin V., Savostyanov K., et al. The Prevalence and Clinical Features of Fabry Disease in Hemodialysis Patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program. *Nephron.* 2019;141(4):249–255. DOI: [10.1159/000495886](https://doi.org/10.1159/000495886)
4. Moiseev S., Tao E., Moiseev A., et al. The Benefits of Family Screening in Rare Diseases: Genetic Testing Reveals 165 New Cases of Fabry Disease among At-Risk Family Members of 83 Index Patients. *Genes (Basel).* 2022;13(9):1619. DOI: [10.3390/genes13091619](https://doi.org/10.3390/genes13091619)
5. Моисеев С.В., Исмаилова Д.С., Моисеев А.С. и др. Вихревидная кератопатия (cornea verticillata) при болезни Фабри. *Терапевт. арх.* 2018;90(12):17–22. DOI: [10.26442/00403660.2018.12.000003](https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000003) EDN: [YROFTN](https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000003)
Moiseev S.V., Ismailova D.S., Moiseev A.S., et al. Cornea verticillata in Fabry disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2018;90(12):17–22. (In Russian). DOI: [10.26442/00403660.2018.12.000003](https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000003) EDN: [YROFTN](https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000003)
6. Moiseev S., Karovaikina E., Novikov P.I., et al. What rheumatologist should know about Fabry disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79(6):e71. DOI: [10.1136/annrheumdis-2019-215476](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215476)
7. Reisin R., Perrin A., García-Pavía P. Time delays in the diagnosis and treatment of Fabry disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2017;71(1):e12914. DOI: [10.1111/ijcp.12914](https://doi.org/10.1111/ijcp.12914)
8. Smid B.E., van der Tol L., Cecchi F., et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int. J. Cardiol.* 2014;177(2):400–408. DOI: [10.1016/j.ijcard.2014.09.001](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.001)
9. Nowak A., Beuschlein F., Sivasubramanian V., et al. Lyso-Gb3 associates with adverse long-term outcome in patients with Fabry disease. *J. Med. Genet.* 2022;59(3):287–293. DOI: [10.1136/jmedgenet-2020-107338](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107338)
10. Baydakova G.V., Ilyushkina A.A., Moiseev S., et al. α -Galactosidase A/LysoGb3 ratio as a potential marker for Fabry disease in females. *Clin. Chim. Acta.* 2020;501:27–32. DOI: [10.1016/j.ccca.2019.10.031](https://doi.org/10.1016/j.ccca.2019.10.031)
11. Каровайкина Е.А., Моисеев С.В., Буланов Н.М. и др. Распространенность и основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри. *Клин. фармакол. тер.* 2018;27(4):46–52. EDN: [VACFLK](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2018-27-4-46-52)
Karovaikina E.A., Moiseev S.V., Bulanov N.M., et al. Prevalence and clinical manifestations of nephropathy in patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2018;27(4):46–52. (In Russ.). EDN: [VACFLK](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2018-27-4-46-52)
12. Ortiz A., Oliveira J.P., Waldek S., et al. Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008;23(5):1600–1607. DOI: [10.1093/ndt/gfm848](https://doi.org/10.1093/ndt/gfm848)
13. Моисеев А.С., Буланов Н.М., Федулова Е.Р. и др. Фибрилляция предсердий при болезни Фабри. *Клин. фармакол. тер.* 2025;34(4):49–54. DOI: [10.32756/0869-5490-2025-34-4-49-54](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2025-34-4-49-54) EDN: [CGHSWA](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2025-34-4-49-54)
Moiseev A.S., Bulanov N.M., Fedulova E.R., et al. Atrial fibrillation in Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2025;34(4):49–54. (In Russ.). DOI: [10.32756/0869-5490-2025-34-4-49-54](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2025-34-4-49-54) EDN: [CGHSWA](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2025-34-4-49-54)
14. Linhart A., Kampmann C., Zamorano J.L., et al.; European FOS Investigators. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur. Heart J.* 2007;28(10):1228–1235. DOI: [10.1093/eurheartj/ehm153](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm153)
15. Моисеев А.С., Мершина Е.А., Сафарова А.Ф. и др. Поражение сердца при болезни Фабри: особенности течения и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии и speckle-tracking эхокардиографии. *Клин. фармакол. тер.* 2022;31(3):22–29. DOI: [10.32756/0869-5490-2022-3-22-29](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-3-22-29) EDN: [JEGXHB](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-3-22-29)
Moiseev A.S., Merschina E.A., Safarova A.F., et al. Heart involvement in Fabry disease: clinical features, cardiac MRI and speckle-tracking echocardiography. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2022;31(3):22–29. (In Russ.). DOI: [10.32756/0869-5490-2022-3-22-29](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-3-22-29) EDN: [JEGXHB](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-3-22-29)
16. Tao E., Moiseev A., Merschina E., et al. Predictive Value of Cardiac MRI in Patients with Fabry Disease. *Radiology.* 2020;296(2):E123. DOI: [10.1148/radiol.2020200909](https://doi.org/10.1148/radiol.2020200909)
17. Körver S., Vergouwe M., Hollak C.E.M., et al. Development and clinical consequences of white matter lesions in Fabry disease: a systematic review. *Mol. Genet. Metab.* 2018;125(3):205–216. DOI: [10.1016/j.ymgme.2018.08.014](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.08.014)
18. Tao E.A., Моисеев А.С., Буланов Н.М. и др. Клинические фенотипы болезни Фабри у 219 взрослых пациентов. *Клин. фармакол. тер.* 2024;33(2):56–62. DOI: [10.32756/0869-5490-2024-2-56-62](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2024-2-56-62) EDN: [AHCMEU](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2024-2-56-62)
Tao E.A., Moiseev A.S., Bulanov N.M. et al. Clinical phenotypes of Fabry disease in 219 adult patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2024;33(2):56–62. (In Russ.). DOI: [10.32756/0869-5490-2024-2-56-62](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2024-2-56-62) EDN: [AHCMEU](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2024-2-56-62)
19. Viggiano E., Politano L. X Chromosome Inactivation in Carriers of Fabry Disease: Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7663. DOI: [10.3390/ijms22147663](https://doi.org/10.3390/ijms22147663)
20. Моисеев А.С., Буланов Н.М., Tao E.A. и др. Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агалсидазой альфа и агалсидазой бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри. *Клин. фармакол. тер.* 2022;31(4):28–34. DOI: [10.32756/0869-5490-2022-4-28-34](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-4-28-34) EDN: [UVDQWZ](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-4-28-34)
Moiseev A.S., Bulanov N.M., Tao E.A., et al. Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2022;31(4):28–34. (In Russ.). DOI: [10.32756/0869-5490-2022-4-28-34](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-4-28-34) EDN: [UVDQWZ](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-4-28-34)
21. Моисеев С.В., Tao E.A., Моисеев А.С., Буланов Н.М. Пэгунигалсидаз альфа – новый пегилированный рекомбинантный препарат альфа-галактозидазы для ферментозаместительной терапии болезни Фабри. *Клин. фармакол. тер.* 2024;33(3):57–62. DOI: [10.32756/0869-5490-2024-3-57-62](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2024-3-57-62) EDN: [KNPEYO](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2024-3-57-62)
Moiseev S.V., Tao E.A., Moiseev A.S., Bulanov N.M. Pegunigalsidase alfa: a novel, pegylated recombinant alpha-galactosidase enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2024;33(3):57–62. (In Russ.). DOI: [10.32756/0869-5490-2024-3-57-62](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2024-3-57-62) EDN: [KNPEYO](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2024-3-57-62)
22. Hughes D., Linhart A., Gurevich A., et al.; FOS Study Group. Prompt Agalsidase Alfa Therapy Initiation is Associated with Improved Renal and Cardiovascular Outcomes in a Fabry Outcome Survey Analysis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2021;15:3561–3572. DOI: [10.2147/DDDT.S313789](https://doi.org/10.2147/DDDT.S313789)

Информация о вкладе авторов

Моисеев А.С., Моисеев С.В. предложили концепцию исследования и разработали его протокол; Моисеев А.С., Буланов Н.М., Федулова Е.Р. участвовали в формировании выборки пациентов, сборе и систематизации клинических данных; Мершина Е.А. проводила оценку результатов магнитно-резонансной томографии сердца и участвовала в интерпретации данных визуализирующих исследований; Моисеев А.С., Буланов Н.М. выполнили статистический анализ полученных данных; Моисеев А.С., Буланов Н.М., Моисеев С.В. анализировали и интерпретировали результаты исследования и подготовили первую версию рукописи; Федулова Е.Р., Мершина Е.А. участвовали в обсуждении результатов и доработке исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за точность и достоверность представленных данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Моисеев Алексей Сергеевич, канд. мед. наук, врач, клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница № 3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет, Москва, Россия, e-mail: moiseev7alexey@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5296-7622>).

Буланов Николай Михайлович, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: nmbulanov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-3989-2590>.

Федулова Евгения Романовна, клинический ординатор, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: erfedulova@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0009-8251-6417>.

Мершина Елена Александровна, канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, Университетская клиника Медицинского научно-образовательного института МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, e-mail: elena_mershina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1266-4926>.

Моисеев Сергей Валентинович, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии и директор клиники им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: avt420034@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-7232-4640>.

Поступила 06.05.2026;
рецензия получена 19.05.2026;
принята к публикации 03.06.2026.

Information on author contributions

Moiseev A.S. and Moiseev S.V. conceived the study and developed the study protocol; Moiseev A.S., Bulanov N.M., and Fedulova E.R. participated in the formation of the patient cohort and in the collection and systematization of clinical data; Mershin E.A. evaluated the results of cardiac magnetic resonance imaging and contributed to the interpretation of imaging data; Moiseev A.S. and Bulanov N.M. performed the statistical analysis; Moiseev A.S., Bulanov N.M., and Moiseev S.V. analyzed and interpreted the study results and prepared the initial version of the manuscript; Fedulova E.R. and Mershin E.A. contributed to the discussion of the results and revision of the original manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript for submission and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring the accuracy and integrity of the data presented.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Alexey S. Moiseev, Cand. Sci. (Med.), Physician, E.M. Tareev Clinic of Rheumatology, Nephrology and Occupational Diseases, University Clinical Hospital No. 3, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: moiseev7alexey@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5296-7622>.

Nikolay M. Bulanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: nmbulanov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-3989-2590>.

Evgeniya R. Fedulova, Clinical Resident, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: erfedulova@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0009-8251-6417>.

Elena A. Mershin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic Radiology, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging, University Clinic, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, e-mail: elena_mershin@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1266-4926>.

Sergey V. Moiseev, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Director of the E.M. Tareev Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: avt420034@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-7232-4640>.

Received 06.05.2026;
review received 19.05.2026;
accepted for publication 03.06.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-90-102>
УДК 616.12-005.4+616.124.2-008]-073.97:615.22

Параметры сократительного резерва левого и правого желудочков при добутаминовой стресс-эхокардиографии и трехлетняя выживаемость пациентов с ишемической болезнью сердца и систолической дисфункцией левого желудочка

Рябова Т.Р., Абраменко Е.Е., Соколов А.А., Андреев С.Л., Шипулин В.М.,
Шипулин В.В., Завадовский К.В.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. Роль реваскуляризации у пациентов с выраженной ишемической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) остается предметом обсуждения, особенно в аспекте отбора больных и прогностической стратификации. Традиционная оценка жизнеспособности миокарда не всегда позволяет надежно прогнозировать исходы. Значение количественного анализа бивентрикулярного резерва при добутаминовой стресс-эхокардиографии (ДСЭ) изучено недостаточно.

Цель: оценить значимость традиционных и дополнительных показателей ДСЭ для предсказания 3-летней общей летальности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ, направленных на выбор стратегии лечения.

Материал и методы. В одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование включены 75 пациентов с ишемической систолической дисфункцией ЛЖ (возраст – $60,6 \pm 7,1$ года, мужчины – 70 (93,3%) человек, конечно-систолический индекс (КСИ) ЛЖ – $77,0 (69,6; 90,7)$ мл/м², фракция выброса (ФВ) ЛЖ – $30,1 \pm 5,6\%$) с доступным 3-летним витальным статусом. Всем выполнена ДСЭ с оценкой традиционных критериев жизнеспособности миокарда и сократительного резерва ЛЖ (ФВ ЛЖ, нарушения локальной сократимости (НЛС)), а также глобальной продольной деформации (GLS), насосной функции ЛЖ и продольной сократительной функции правого желудочка (ПЖ) по TAPSE и систолической пиковой скорости базального сегмента свободной стенки ПЖ (S'пж). Хирургическую реваскуляризацию прошли 62 (82,7%) пациента. Первичной конечной точкой была общая летальность в течение 3 лет. Прогностическую значимость показателей оценивали с помощью регрессии Кокса и анализа Каплана – Мейера.

Результаты. Трехлетняя выживаемость составила 70,7%. Признаки жизнеспособного миокарда по традиционным критериям выявлены у 51 (68%) пациента, однако наличие жизнеспособного миокарда, тип ответа на стресс, прирост ФВ ЛЖ и изменение индекса НЛС не были значимо связаны с 3-летней выживаемостью. Пациенты с неблагоприятным исходом характеризовались более низкими стресс-индуцированными значениями ФВ ЛЖ, насосной функции ЛЖ (VTI_{LVOT}), худшим GLS, более выраженной дисфункцией ПЖ в покое и при ДСЭ. В однофакторных моделях Кокса значимая ассоциация с 3-летней общей летальностью выявлена для стресс-индуцированных параметров – ФВ ЛЖ, GLS, VTI_{LVOT} , УИ ЛЖ, TAPSE, S'пж. В двухфакторных моделях при включении показателей функции ЛЖ максимальное стресс-индуцированное значение S'пж сохраняло статистически значимую ассоциацию с 3-летней общей летальностью. Анализ Каплана – Мейера показал статистически значимое различие кривых выживаемости в зависимости от значений показателей S'пж, TAPSE и VTI_{LVOT} .

Заключение. У пациентов с ИБС и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ традиционные показатели жизнеспособности миокарда и сократительного резерва ЛЖ при ДСЭ имели ограниченную прогностическую значимость. Более тесная связь с 3-летней общей летальностью выявлена для параметров продольной сократительной функции ПЖ, прежде всего стресс-индуцированной S'пж и показателями насосной функции ЛЖ.

Ключевые слова:

ишемическая дисфункция левого желудочка; правый желудочек; стресс-эхокардиография; добутамин; глобальная продольная деформация левого желудочка; сердечная недостаточность; жизнеспособность миокарда; прогноз.

Финансирование:

исследование выполнено в рамках государственного задания ФНИ регистрационный № НИОКТР: 122020300044-8.

Рябова Тамара Ростиславовна, e-mail: rrtom@mail.ru.

© Рябова Т. Р., Абраменко Е. Е., Соколов А. А., Андреев С. Л., Шипулин В. М., Шипулин В. В., Завадовский К. В., 2026

Соответствие этики:	исследование было одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 185 от 29.05.2019 г.); информированное согласие получено от каждого пациента.
Для цитирования:	Рябова Т.Р., Абраменко Е.Е., Соколов А.А., Андреев С.Л., Шипулин В.М., Шипулин В.В., Завадовский К.В. Параметры сократительного резерва левого и правого желудочков при добутаминовой стресс-эхокардиографии и трехлетняя выживаемость пациентов с ишемической болезнью сердца и систолической дисфункцией левого желудочка. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):90–102. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-90-102

Parameters of the contractile reserve of the left and right ventricles during dobutamine stress echocardiography and three-year survival in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction

Ryabova T.R., Abramenko E.E., Sokolov A.A., Andreev S.L., Shipulin V.M., Shipulin V.V., Zavadovsky K.V.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Background. The role of revascularization in patients with severe ischemic left ventricular (LV) dysfunction remains a matter of debate, particularly with regard to patient selection and prognostic stratification. Conventional assessment of myocardial viability does not always reliably predict clinical outcomes. The prognostic value of quantitative assessment of biventricular reserve during dobutamine stress echocardiography (DSE) remains insufficiently studied.

Aim: To evaluate the prognostic value of conventional and additional DSE parameters for predicting 3-year all-cause mortality in patients with coronary artery disease (CAD) and severe LV systolic dysfunction referred for treatment strategy selection.

Methods. This single-center retrospective observational study included 75 patients with ischemic LV systolic dysfunction and available 3-year vital status data: mean age $60,6 \pm 7,1$ years, 70 (93.3%) were men, LV end-systolic volume index $77,0$ (69,6; 90,7) mL/m², and LV ejection fraction (LVEF) $30,1 \pm 5,6\%$. All patients underwent DSE with assessment of conventional markers of myocardial viability and LV contractile reserve, including LVEF and regional wall motion abnormalities (RWMA), as well as global longitudinal strain (GLS), LV pump function, and right ventricular (RV) longitudinal systolic function assessed by tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and peak systolic velocity of the basal segment of the RV free wall (RV S'). Surgical revascularization was performed in 62 (82,7%) patients. The primary endpoint was all-cause mortality within 3 years. The prognostic value of the parameters was assessed using Cox regression and Kaplan–Meier analysis.

Results. Three-year survival was 70,7%. Myocardial viability according to conventional criteria was identified in 51 (68,0%) patients; however, the presence of viable myocardium, type of stress response, increase in LVEF, and change in wall motion score index were not significantly associated with 3-year survival. Patients with adverse outcomes had lower stress-induced LVEF, LV pump function parameters (LVOT VTI), worse GLS, and more pronounced RV dysfunction at rest and during DSE. In univariable Cox models, significant associations with 3-year all-cause mortality were found for stress-induced LVEF, GLS, LVOT VTI, LV stroke index, TAPSE, and RV S'. In limited two-variable models adjusted for LV functional parameters, the maximal stress-induced RV S' remained significantly associated with 3-year all-cause mortality. Kaplan–Meier analysis demonstrated significant separation of survival curves according to RV S', TAPSE, and LVOT VTI.

Conclusion. In patients with CAD and severe LV systolic dysfunction, conventional markers of myocardial viability and LV contractile reserve during DSE had limited prognostic value. A stronger association with 3-year all-cause mortality was observed for parameters of RV systolic function, particularly stress-induced RV S', and LV pump function.

Keywords:	ischemic left ventricular dysfunction; right ventricle; stress echocardiography; dobutamine; left ventricular global longitudinal strain; heart failure; myocardial viability; prognosis.
Funding:	the research was supported by governmental assignment, registration number NIOKTR: 122020300044-8.

Compliance with ethical standards:	the study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, (protocol No. 185 from 29.05.2019); informed consent was obtained from all patients.
For citation:	Ryabova T.R., Abramenko E.E., Sokolov A.A., Andreev S.L., Shipulin V.M., Shipulin V.V., Zavadovsky K.V. Parameters of the contractile reserve of the left and right ventricles during dobutamine stress echocardiography and three-year survival in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):90–102. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-90-102

Актуальность

Крупные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) существенно изменили представления о роли реваскуляризации у больных с ишемической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Если в исследовании STICH было показано долгосрочное преимущество коронарного шунтирования (КШ) по выживаемости, то в REVIVED-BCIS2 чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) не продемонстрировало улучшения прогноза [1, 2]. При этом дополнительное исследование STICH-жизнеспособность, также как и последующие РКИ с применением различных методов визуализации жизнеспособности миокарда (PARR-2, HEART, IMAGE HF, REVIVED-BCIS2), не подтвердили прогностического преимущества стратегии, ориентированной на традиционную оценку ишемии и жизнеспособности [3–7]. Поэтому вопрос профилирования и обоснования лечебной тактики у этой категории пациентов остается открытым.

Дополнительным ограничением предшествующих исследований является преимущественная концентрация на морфофункциональных характеристиках ЛЖ при недостаточном внимании к правому желудочку (ПЖ), несмотря на то, что его дисфункция ассоциирована с более тяжелым течением сердечной недостаточности (СН), большей периоперационной уязвимостью и неблагоприятным прогнозом [8–10]. В этой связи особый интерес представляет добутаминовая стресс-эхокардиография (ДСЭ), позволяющая оценивать не только регионарную и глобальную сократимость ЛЖ, но и сократительный резерв обоих желудочков, а также интегральный гемодинамический ответ [11, 12]. Особую актуальность приобретает переход от преимущественно визуальной интерпретации к количественному многопараметрическому анализу резервных возможностей обоих желудочков с использованием автоматизированного количественного анализа результатов эхокардиографии (ЭхоКГ) [13–15]. Предполагается, что такой подход способен обеспечить более точную стратификацию риска и прогнозирование исходов по сравнению с традиционной оценкой ишемии и жизнеспособности миокарда. Однако его прогностическая роль, особенно при одновременной оценке резервных возможностей ЛЖ и ПЖ, у пациентов с ишемической систолической дисфункцией ЛЖ изучена недостаточно.

Цель: оценить прогностическое значение традиционных и дополнительных показателей ДСЭ в отношении 3-летней общей летальности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ, направленных на выбор стратегии лечения.

Материал и методы

В одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование включили 75 пациентов с ИБС и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ: возраст – 60,6 ± 7,1 лет,

мужчины – 70 (93,3%) человек, конечно-систолический индекс (КСИ) ЛЖ – 77,0 (69,6; 90,7) мл/м², фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 30,1 ± 5,6%. Все пациенты были госпитализированы в клинику НИИ кардиологии Томского НИМЦ с января 2016 по май 2022 гг. для определения стратегии лечения. Анализировались данные пациентов с доступным 3-летним витальным статусом. Тактика ведения определялась мультидисциплинарно и включала хирургическую реваскуляризацию, ЧКВ и устройство-ориентированное лечение. Клинико-демографические данные получали из медицинской документации, сведения об исходах – из единой электронной медицинской системы Томской области и путем телефонных интервью. Первичной конечной точкой была общая летальность в течение 3 лет после индексной госпитализации, включая госпитальную летальность. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом, протокол № 185 от 29.05.2019 г.

Критериями включения были стабильная ИБС, ФВ ЛЖ < 40%, КСИ ЛЖ > 60 мл/м², многососудистое поражение коронарного русла (стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и/или проксимальный стеноз двух и более коронарных артерий > 70%), перенесенный более 3 мес. назад инфаркт миокарда (ИМ) или ЧКВ в анамнезе. Критериями невключения являлись противопоказания к стресс-ЭхоКГ, неудовлетворительная визуализация эндокарда при ЭхоКГ покоя, психические или когнитивные расстройства, противопоказания к операции с искусственным кровообращением, тяжелые сопутствующие заболевания с неблагоприятным прогнозом, острые воспалительные заболевания и отказ от участия.

Все пациенты прошли стандартное клинико-инструментальное обследование, включая инвазивную коронарную ангиографию; операционный риск оценивали по шкале EuroSCORE II.

Стресс-ЭхоКГ с добутамином по протоколу низких доз (10–15 мкг/кг/мин) выполнили всем пациентам; дозы 20 мкг/кг/мин достигли 30 (40%) пациентов, 30–40 мкг/кг/мин – 26 (34,7%). При стенозе ствола ЛКА > 50% высокие дозы добутамина не использовали. С учетом неодинаковой достигнутой дозы и возможного «двухфазного» ответа максимальным значением функционального резерва считали наибольшую величину изменения показателя на любой ступени нагрузки, начиная с 10 мкг/кг/мин.

Перед исследованием пациенты предоставили информированное согласие; медикаментозную терапию им не отменяли. Добутамин вводили непрерывно, начиная с 5 мкг/кг/мин, с увеличением дозы каждые 5 мин до 10, 15, 20, 30 и 40 мкг/кг/мин [16]. Мониторировали ЭКГ в 12 отведениях непрерывно, артериальное давление (АД) измеряли в покое, в конце каждой ступени нагрузки и в восстановительном периоде. Трансторакальную двухмерную ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ и тканевую доплерографию выполняли в покое и во время инфузии добутамина

на системах Vivid E9, Vivid 095 (GE Healthcare) матричным мультимодальным датчиком M5S (1,5–4,6 МГц). Ультразвуковые изображения регистрировали не менее чем в трех сердечных циклах и сохраняли для последующего off-line анализа. Пробу прекращали при достижении дозы добутамина 40 мкг/кг/мин, субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) (85% от максимальной для возраста), появлении боли в груди, одышки, новых или усугублении имевшихся нарушений локальной сократимости (НЛС), депрессии сегмента ST ≥ 2 мм в двух и более смежных отведениях, клинически значимых нарушениях ритма или проводимости, гипотензии (снижении систолического АД на ≥ 20 мм рт. ст.), выраженной артериальной гипертензии (систолическое АД > 220 мм рт. ст. и диастолическое АД > 120 мм рт. ст.), а также других непереносимых симптомов [16].

В режиме off-line с использованием Echopac PC, Version 204 (GE Healthcare) оценивали стандартные 2D ЭхоКГ- и доплерографические параметры, а также продольную деформацию ЛЖ по технологии 2D стрейн (сегменты с неоптимальной визуализацией исключали из расчетов). Объемы ЛЖ и левого предсердия (ЛП) определяли методом дисков Симпсона, массу миокарда ЛЖ – по формуле «площадь-длина», ударный объем (УО) ЛЖ – по уравнению непрерывности потока с использованием импульсно-волнового доплера. Объемные показатели, массу миокарда и показатели насосной функции ЛЖ индексировали по площади поверхности тела (ППТ). Оценивали НЛС полуквантитативно по 4-балльной шкале (1 – нормокинез, 2 – гипокинез, 3 – акинез и 4 – дискинез), используя 16-сегментарную модель ЛЖ. Индекс НЛС (ИНЛС) рассчитывали как сумму значений отдельных сегментов, деленную на число визуализируемых сегментов. Ишемию диагностировали при появлении новых или усугублении существующих НЛС в двух и более сегментах, стенокардии, горизонтальной или нисходящей депрессии ST ≥ 1 мм и/или элевации ST в двух и более смежных отведениях.

Выделяли «жизнеспособный» и «рубцовый» варианты ответа на стресс. Жизнеспособный ответ включал двухфазную реакцию – улучшение сократимости на малых дозах добутамина с последующим ухудшением на дозах более 20 мкг/кг/мин, а также улучшение сократимости без провокации ишемии. Жизнеспособный миокард диагностировали при улучшении сократимости 4 и более сегментов; $\Delta\text{ИНЛС} = \text{ИНЛС}_{\text{покой}} - \text{ИНЛС}_{\text{стресс}} > 0,4$ ед. расценивали как значимый объем жизнеспособного миокарда. Сохраненным сократительным резервом (СР) ЛЖ считали стресс-индуцированное увеличение ФВ ЛЖ $> 7,5$ ед. ($\Delta\text{ФВЛЖ} = \text{ФВЛЖ}_{\text{стресс}} - \text{ФВЛЖ}_{\text{покой}}$) [17].

«Рубцовый» или «фиксированный» ответ определяли как отсутствие улучшения сократимости по критериям ИНЛС и ФВ ЛЖ на фоне добутамина [16]. Значимым увеличением насосной функции ЛЖ считали величину интеграла скорости по времени в выводном тракте ЛЖ (VTI_{LVOT}) > 18 см, что соответствовало превышению медианы максимального VTI_{LVOT} на фоне инотропной стимуляции.

Продольную сократительную функцию ПЖ оценивали по экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) в М-режиме из апикальной 4-камерной позиции и систолической пиковой скорости движения базального сегмента свободной стенки ПЖ (S'пж) в режиме тканевой доплерографии. Исходные значения TAPSE < 17 мм и

S'пж $< 9,5$ см/с считали критериями сниженной продольной сократимости ПЖ [18]. Сохранный СР ПЖ на фоне добутамина определяли при S'пж > 14 см/с и TAPSE > 22 мм, что соответствовало медианным максимальным стресс-индуцированным значениям этих показателей.

Стресс индуцированное изменение глобальной продольной деформации ЛЖ (global longitudinal strain, GLS) более 3 ед. ($\Delta\text{GLS} = \text{GLS}_{\text{стресс}} - \text{GLS}_{\text{покой}}$) считали сохраненным резервом продольной деформации ЛЖ [17].

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программы JASP версии 0.19.3 (University of Amsterdam, Нидерланды), среды R версии 4.5.2 в оболочке RStudio (Posit, США) и пакета survival. Нормальность распределения непрерывных переменных проверяли с помощью теста Шапиро – Уилка. Количественные показатели с нормальным распределением представлены средними значениями и стандартными отклонениями ($M \pm SD$), показатели с распределением, отличным от нормального – медианами и межквартильным промежутком ($Me [Q1; Q3]$). Категориальные переменные представлены абсолютными и относительными частотами, n (%). При нормальном распределении для сравнения количественных показателей в двух независимых группах применяли критерий Уэлча, при отклонении распределения от нормального – критерий Манна – Уитни. Для сравнения связанных выборок в анализе динамики использовали критерий Уилкоксона. Категориальные переменные в двух независимых группах сравнивали с использованием точного критерия Фишера. Ассоциацию клинических и стресс-эхокардиографических показателей с 3-летней общей летальностью оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса. Мерой эффекта служили отношение рисков (ОР) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). С учетом ограниченного числа неблагоприятных исходов ($n = 22$) первичный анализ выполняли в однофакторных моделях; двухфакторные модели рассматривали для уточнения результатов первичного анализа. Допущение о пропорциональности рисков проверяли по остаткам Шенфельда. Для двухфакторных моделей дополнительно оценивали мультиколлинеарность по максимальному фактору инфляции дисперсии (VIFmax), дискриминационную способность – по индексу конкордантности Харрелла (C-index), относительное качество соответствия модели данным – по информационному критерию Акаике (AIC). Значения VIFmax $< 2,0$ расценивали как отсутствие значимой мультиколлинеарности. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены исходные клинические характеристики, в таблице 2 – результаты ДСЭ в общей когорте и в группах, стратифицированных по факту достижения первичной конечной точки. Летальный исход зарегистрирован у 22 (29,3%) пациентов. Госпитальная летальность составила 10,7%, трехлетняя выживаемость – 70,7%. Большинство неблагоприятных исходов реализовалось в течение первого года наблюдения.

В исследуемой выборке преобладали мужчины (93,3%); пациенты относились преимущественно к средней и пожилой возрастным группам и характеризовались тяжелым клиническим статусом. Большинство имели III функциональный класс (ФК) хронической сердечной не-

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель	Все пациенты, <i>n</i> = 75	Выжившие, <i>n</i> = 53	Умершие, <i>n</i> = 22	<i>p</i>
Возраст, лет	60,6±7,1	60,0±7,21	61,9±6,66	0,297
Пол, муж, <i>n</i> (%)	70 (93,3)	50 (94,3)	20 (90,9)	0,588
ИМТ, кг/м ²	26,9±4,3	27,2±4,19	26,2±4,60	0,600
Стенокардия напряжения, ФК, <i>n</i> (%):				
0	14 (18,7)	9 (17)	5 (22,7)	0,689
I	3 (4)	3 (5,7)	0	
II	14 (18,7)	9 (17)	5 (22,7)	
III	43 (57,3)	31 (58,5)	12 (54,6)	
IV	1 (1,3)	1 (1,9)	0	
ХСН, ФК по NYHA, <i>n</i> (%):				
I	2 (2,7)	2 (3,8)	0	0,772
II	19 (25,3)	14 (26,4)	5 (22,7)	
III	50 (66,7)	34 (64,2)	16 (72,7)	
IV	4 (5,3)	3 (5,7)	1 (4,6)	
СД II тип, <i>n</i> (%)	16 (21,3)	13 (24,5)	3 (13,6)	0,294
АГ, <i>n</i> (%)	65 (86,7)	44 (83)	21 (95,5)	0,149
Анамнез курения, <i>n</i> (%)	59 (78,7)	42 (79,2)	17 (72,3)	0,849
Ожирение, <i>n</i> (%)	19 (25,3)	15 (28,3)	4 (18,2)	0,359
ХОБЛ, <i>n</i> (%)	21 (28)	14 (26,4)	7 (31,8)	0,635
ФП постоянная, <i>n</i> (%)	2 (2,7)	1 (1,89)	1 (4,6)	0,515
ЖЭС II-IVa класс, <i>n</i> (%)	35 (46,7)	26 (49,1)	9 (40,9)	0,520
ПБЛНПГ, <i>n</i> (%)	14 (18,7)	8 (15,1)	6 (27,3)	0,218
ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%)	72 (96)	52 (98,1)	20 (90,9)	0,147
СКФ, мл/мин/1,73м ²	69,0±15,5	69,5±15,7	67,6±15,7	0,660
ХБП, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² , <i>n</i> (%)	21 (28)	14 (26,4)	7 (31,8)	0,635
Гемоглобин, г/л	143,8±13,5	145,1±14,0	140,7±11,8	0,200
ОХС, ммоль/л	4,2 (3,4; 4,8)	4,02 (3,6; 4,8)	4,5 (3,3; 5,0)	0,154
ТГ, ммоль/л	1,23 (0,9; 1,9)	1,23 (0,86; 1,89)	1,26 (1,04; 1,79)	0,155
МР ≥ 2-й ст., <i>n</i> (%)	44 (58,7)	29 (54,7)	15 (68,2)	0,281
ТР ≥ 2-й ст., <i>n</i> (%)	22 (29,3)	12 (22,6)	10 (45,5)	0,048
Ствол ЛКА > 50%, <i>n</i> (%)	9 (12)	4 (7,6)	5 (22,7)	0,07
Поражение КА, <i>n</i> (%):				
однососудистое	9 (12)	8 (15,1)	1 (4,6)	0,232
двухсосудистое	19 (25,3)	12 (22,6)	7 (31,8)	
трехсосудистое	34 (45,3)	26 (49,1)	8 (36,4)	
четырёхсосудистое	13 (17,3)	7 (13,2)	6 (27,3)	
Индекс Gensini, балл	71,5±41,0	73,2±42,3	67,5±38,3	0,502
ЧКВ ранее, <i>n</i> (%)	31 (41,3)	21 (39,6)	10 (45,5)	0,641
Euroscore II, %	3,1 (2,2; 5,4)	2,96 (2,2; 5,2)	4,6 (2,2; 7,2)	0,196
Тактика ведения:				
ОМТ, <i>n</i> (%)	4 (5,3)	2 (3,8)	2 (9,1)	0,503
АИКД/КРТ-Д, <i>n</i> (%)	3 (4)	1 (1,9)	2 (9,1)	
ЧКВ, <i>n</i> (%)	6 (8)	4 (7,6)	2 (9,1)	
КШ, <i>n</i> (%)	21 (28)	15 (28,3)	6 (27,3)	
КШ+ХРЛЖ, <i>n</i> (%)	19 (25,3)	15 (28,3)	4 (18,2)	
КШ+МК, <i>n</i> (%)	18 (24)	12 (22,6)	6 (27,3)	
КШХ+ХРЛЖ+МК/ТК, <i>n</i> (%)	4 (5,3)	4 (7,6)	0	
ВАБК, <i>n</i> (%)	16 (25) <i>n</i> = 62	11 (23) <i>n</i> = 47	5 (33) <i>n</i> = 15	0,344
Госпитальная летальность, <i>n</i> (%)	8 (10,7)	—	—	—

Примечание: *p* – уровень значимости межгрупповых различий, ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – New York Heart Association, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертония, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса, ИМ – инфаркт миокарда, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, МР – митральная регургитация, ТР – трикуспидальная регургитация, ЛКА – левая коронарная артерия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия, АИКД/КРТ-Д – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор/кардиовертер-дефибриллятор с функцией кардиоресинхронизирующей терапии, КШ – коронарное шунтирование, ХРЛЖ – хирургическая реконструкция ЛЖ, МК – митральный клапан, ТК – трикуспидальный клапан, ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация.

достаточности (ХСН), выраженную дилатацию и систолическую дисфункцию ЛЖ, перенесенный ранее ИМ и многососудистое поражение коронарного русла. Тактика лечения в когорте была неоднородной. Большинство пациентов (62 пациента (82,7%)) прошли хирургическую реваскуляризацию, остальные – ЧКВ, устройство-ориентированное лечение и консервативное ведение. По исходным клиническим характеристикам группы выживших и умерших пациентов были в целом сопоставимы.

Статистически значимые межгрупповые различия выявлены только по частоте трикуспидальной регургитации ≥2-й степени, которая чаще встречалась у пациентов с неблагоприятным исходом (45,5 против 22,6%; *p* = 0,048). У пациентов, умерших в течение 3 лет, также отмечались тенденции к большей частоте поражения ствола ЛКА, ПБЛНПГ и более высокому EuroSCORE II, однако эти различия не достигали статистической значимости.

Медиана достигнутой дозы добутина составила

Таблица 2. Результаты стресс-эхокардиографии с добутамином

Table 2. Results of stress echocardiography with dobutamine

Показатель	Все пациенты, n = 75	Выжившие, n = 53	Умершие, n = 22	p
1	2	3	4	5
ППТ, м ²	1,92±0,16	1,93±0,16	1,89±0,16	0,287
ИММ ЛЖ, г/м ²	152,0 (133,3; 168,3)	150,9 (131,7; 167,3)	155,1 (139,1; 168,6)	0,511
Доза добутамина, мкг/кг/мин,	20,0 (17,5; 30)	20,0 (15; 30)	20,0 (20; 30)	0,715
Доза добутамина, n (%):				
10 мкг/кг/мин	5 (6,7)	4 (7,6)	1 (4,6)	0,990
15 мкг/кг/мин	14 (18,7)	10 (18,9)	4 (18,2)	
20 мкг/кг/мин	30 (40)	21 (39,3)	9 (40,9)	
30 мкг/кг/мин	17 (22,7)	12 (22,6)	5 (22,7)	
40 мкг/кг/мин	9 (12)	6 (11,3)	3 (13,6)	
Тип ответа на стресс, n (%):	n = 56	n = 39	n = 17	
Двухфазный	25 (44,6)	20 (51,3)	5 (29,4)	0,255
Улучшение	28 (50)	17 (43,6)	11 (64,7)	
Фиксированный	3 (5,4)	2 (5,1)	1 (5,9)	
Наличие жизнеспособного миокарда, n (%)	51 (68)	38 (71,7)	13 (59,1)	0,281
ЧСС покой, уд/мин	65 (57,5; 73)	65,9±10,6	67,7±14,4	0,552
ЧСС НДД, уд/мин	81,7±16,2***	81,1±14,8***	83,2±19,4***	0,600
ЧСС пик, уд/мин	95,0±19,3***	94,7±20,4***	95,7±17,3***	0,865
ЧСС макс, уд/мин	93,6±18,6***	92,9±18,8***	95,5±18,4***	0,577
САД, покой, мм рт. ст.	104,5±16,4	105,6±17,1	101,8±14,6	0,356
САД, НДД, мм рт. ст.	114 (104; 124)***	115 (107; 127)***	111±11,7***	0,116
САД, пик, мм рт. ст.	117,8±17,8***	121,1±17,8***	110,2±15,7***	0,034
САД, макс, мм рт. ст.	120 (111; 134)***	124,2±19,4***	116,8±12,3***	0,142
VTI LVOT, покой, см	13,6 (10,7; 15,7)	13,8 (11,6; 16)	12,3±3,9	0,048
VTI LVOT, НДД, см	17,8 (15,1; 20,5)***	18,2 (15,7; 20,7)***	15,1 (13,3; 19,3)***	0,019
VTI LVOT пик, см	18,1 (14,3; 21,7)***	19,1±4,5***	15,1 (13,4; 19,3)***	0,019
VTI LVOT макс, см	18,6 (15,3; 21,3)***	18,9 (17,2; 21,6)***	16,2 (13,4; 19,7)***	0,019
УИ доплер, покой, мл/м ²	27,2±7,6	28,0±7,6	25,3±7,4	0,157
УИ доплер, НДД, мл/м ²	36,1±8,9***	37,2±8,1***	33,7±10,5***	0,121
УИ доплер, пик, мл/м ²	37,3±9,8***	38,4±8,6***	31,6 (27,4; 39,6)***	0,045
УИ доплер, макс, мл/м ²	38,4±9,3***	39,3±8,4***	33,4 (29,1; 41,4)***	0,073
СИ доплер, покой, л/мин/м ²	1,76±0,41	1,80±0,39	1,66±0,45	0,191
СИ доплер, НДД, л/мин/м ²	2,86 (2,33; 3,48)***	2,96±0,65***	2,36 (2,02; 3,17)***	0,100
СИ доплер, пик, л/мин/м ²	3,37 (2,87; 4,01)***	3,60±0,89***	3,09 (2,49; 3,37)***	0,069
СИ доплер, макс, л/мин/м ²	3,20 (2,89; 3,92)***	3,46±0,86***	3,18 (2,60; 3,58)***	0,358
Индекс объема ЛП, покой, мл/м ²	54,1 (44,9; 62,0)	53,6±12,2	54,5 (47,3; 61,1)	0,701
Индекс объема ЛП, НДД, мл/м ²	50,4 (40,5; 57,2)***	50,1±12,5***	52,0 (40,4; 57,1)**	0,862
Индекс объема ЛП, пик, мл/м ²	46,6 (37,6; 54,7)***	47,6 (36,7; 53,9)***	42,8 (39,3; 57,7)**	0,783
КДИ, покой, мл/м ²	112,9 (102,9; 127,4)	113,5 (103,5; 127,6)	109,0 (99,9; 127)	0,572
КДИ, НДД, мл/м ²	106,6 (95,9; 120,6)***	106,8 (97,7; 120,5)***	104,6 (91,2; 126,3)**	0,671
КДИ, пик, мл/м ²	105,2 (92,2; 120,9)***	105,8 (93; 121)***	104,5 (88,9; 120,7)**	0,979
КСИ, покой, мл/м ²	77,0 (69,6; 90,7)	75,3 (68,9; 90,6)	77,8 (71,2; 95,4)	0,580
КСИ, НДД, мл/м ²	66,0 (56,5; 76,4)***	64,8 (55,6; 75,1)***	68,8 (60,2; 83,2)***	0,245
КСИ, пик, мл/м ²	66,4 (54,3; 80,5)***	64,4 (53,6; 79,7)***	72,0 (54,9; 84)***	0,428
ФВ ЛЖ, покой, %	30,1±5,6	30,8±5,1	27,0 (24,3; 32,8)	0,047
ФВ ЛЖ НДД, %	37,9±6,9***	39,0±6,9***	35,0±6,3***	0,019
ФВ ЛЖ, пик, %	37,3±7,9***	38,1±7,9***	35,5±7,8***	0,259
ФВ ЛЖ, макс, %	39,4±7,1***	40,3±7,1***	36,5 (33,3; 40)***	0,017
ДФВ ЛЖ, НДД, ед.	7,7±3,5	8,2±3,4	6,6±3,7	0,077
ДФВ ЛЖ, пик, ед.	7,7±4,7	7,7±4,9	7,8±4,2	0,925
ДФВ ЛЖ, макс, ед.	9,3±3,7	9,5±3,8	8,8±3,6	0,456
ИНЛС, покой, ед.	2,21±0,24	2,25 (2,06; 2,38)	2,24±0,24	0,653
ИНЛС НДД, ед.	1,91±0,24***	1,89±0,22***	1,94±0,26***	0,399
ИНЛС, пик, ед.	1,96±0,24***	1,96±0,25***	1,96±0,21***	0,947
ИНЛС, макс, ед.	1,85±0,23***	1,84±0,23***	1,88±0,23***	0,473
ДИНЛС, НДД, ед.	0,30±0,14	0,30±0,14	0,30±0,14	0,873
ДИНЛС, пик, ед.	0,25 (0,13; 0,38)	0,26±0,19	0,25 (0,19; 0,38)	0,877
ДИНЛС, макс, ед.	0,38 (0,25; 0,44)	0,36±0,16	0,38 (0,27; 0,44)	0,442
GLS, покой, %	-6,2±2,64	-6,5±2,7	-5,4±2,4	0,097
GLS, НДД, %	-8,2±2,7***	-8,7±2,8***	-7,1±2,2***	0,020

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
GLS, пик, %	-8,2 (-9,7; -6,2)***	-8,5±2,8***	-6,9 (-8; -5,1)	0,001
GLS, макс, %	-8,7±2,8***	-9,5 (-10,5; -7,4)***	-7,7±2,4***	0,025
ΔGLS, НДД, ед.	-2,0±1,1	-2,1±1,1	-1,8 (-2,5; 1,0)	0,145
ΔGLS, пик, ед.	-1,8 (-2,9; -1,2)	-2,0±1,2	-1,5 (-2,2; -0,6)	0,089
ΔGLS, макс, ед.	-2,5±1,1	-2,7±1,1	-2,3±1,0	0,152
TAPSE, покой, мм	18,2±3,5	18,7±3,4	16,8±3,6	0,030
TAPSE, НДД, мм	21,0 (18,0; 24,0)***	22,0 (18,0; 24,0)***	18,0 (16,0; 22,0)**	0,039
TAPSE, пик, мм	21,1±4,3***	21,7±4,0***	19,4±4,7***	0,074
TAPSE, макс, мм	22,0 (18,0; 26,0)***	23,0 (19,0; 26,0)***	20,2±4,6***	0,020
S' пж, покой, см/с	9,0 (7,0; 10,0)	9,5 (8,1; 10,0)	8,0 (7,0; 8,8)	0,008
S' пж, НДД, см/с	12,7±4,0***	13,3±3,9***	10,0 (8,0; 13,3)***	0,020
S' пж, пик, см/с	13,8 (10,5; 17,0)***	14,5±3,7***	11,1±4,0**	0,003
S' пж, макс, см/с	14,2±3,7***	14,8±3,4***	12,5 (10,0; 14,0)***	0,006
E/e', покой, ед.	17,8 (12,8; 22,8)	17,7 (12,9; 22,0)	18,9 (12,7; 27,5)	0,523
E/e', НДД, ед.	13,2 (9,2; 17,8)***	13,1 (9,0; 18,0)***	13,4 (10,9; 17,0)***	0,432
E/e', пик, ед.	11,3 (8,5; 16,4)***	12,7±5,6***	9,5 (8,4; 15)***	0,449
СДПЖ, покой, мм рт. ст. RVSP, mmHg	46,0 (32,5; 55,0) n = 62	47,0 (32,0; 56,0) n = 43	48,3±14,7 n = 19	0,541
СДПЖ, НДД, мм рт. ст.	55,5±16,1*** n = 49	55,8±17,0** n = 32	54,8±14,6 n = 17	0,830
СДПЖ, пик, мм рт. ст.	55,2±14,7* n = 35	54,4±16,4 n = 23	56,8±11,4 n = 12	0,660

Примечание: ** ($p < 0,01$) и *** ($p < 0,001$) – значимые внутригрупповые различия показателя в динамике относительно покоя, значение p в последнем столбце – уровень значимости межгрупповых различий показателя, ППТ – площадь поверхности тела, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, НДД – низкие дозы добутина, VTI_{LVOT} – интеграл линейной скорости потока в выводящем отделе левого желудочка, УИ – ударный индекс, СИ – сердечный индекс, ЛП левое предсердие, КДИ – конечно-диастолический индекс, КСИ – конечно-систолический индекс, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости, GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка, TAPSE – систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана, S'пж – скорость систолического движения базального сегмента свободной стенки ПЖ, E/e' – соотношение пиковой скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения левого желудочка и пиковой скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана от боковой части, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке.

20 мкг/кг/мин и не различалась между группами (табл. 2). Этап более 20 мкг/кг/мин прошли 56 (74,7%) пациентов. Стресс-тест был выполнимым, однако достижение более высоких доз добутина у части больных ограничивалось клинически значимыми причинами прекращения теста. На рисунке 1 представлен спектр основных причин остановки пробы и осложнений.

Признаки жизнеспособного миокарда по традиционным критериям (ИНЛС и ФВ ЛЖ) были выявлены у 51 (68%) пациента. Среди больных, получивших дозу добутина более 20 мкг/кг/мин ($n = 56$), двухфазный тип ответа наблюдался у 44,6%; межгрупповых различий по типу стресс-ответа не получено. Наличие жизнеспособного миокарда, тип стресс-ответа, прирост ФВ ЛЖ и изменение ИНЛС значимо не различались между группами и не обеспечивали убедительной стратификации риска 3-летней общей летальности. На фоне инотропной стимуляции отмечалась ожидаемая положительная значимая динамика гемодинамических показателей и контрактильности ЛЖ и ПЖ (табл. 2). При межгрупповом сравнении установлено, что при близкой исходной степени выраженности ремоделирования ЛЖ и объема поражения ЛЖ по величине ИНЛС пациенты с неблагоприятным исходом имели более тяжелую исходную и стресс-индуцированную систолическую дисфункцию обоих желудочков, более низкие значения VTI_{LVOT} , а также менее благоприятные показатели продольной деформации ЛЖ. В то же время традиционные показатели сократительного резерва ЛЖ, оцененного по ΔФВ ЛЖ, ДИНЛС не продемонстрировали убедительных межгрупповых различий. Не получено значимых различий и по резерву ΔGLS.

Согласно результатам однофакторного регрессионно-

го анализа Кокса, статистически значимая ассоциация с 3-летней общей летальностью была выявлена для VTI_{LVOT} , ФВ ЛЖ, GLS и TAPSE при введении инотропных низких доз добутина, а также для максимальных стресс-индуцированных значений GLS, TAPSE и S'пж (табл. 3). При этом для максимального значения TAPSE было выявлено нарушение допущения о пропорциональности рисков, что ограничивает интерпретацию данного показателя в рамках модели Кокса.

При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса с учетом ограниченного размера выборки и небольшого числа неблагоприятных исходов ($n = 22$) в каждую модель включали не более двух факторов. Модели строили путем сочетания показателя функции ПЖ (TAPSE или S'пж) с показателем функции ЛЖ (VTI_{LVOT} , ФВ ЛЖ или GLS), полученным на том же этапе ДСЭ: при введении инотропных низких доз добутина или при достижении максимальных стресс-индуцированных значений. Модели, в которых хотя бы один из факторов сохранял статистически значимую ассоциацию с 3-летней общей летальностью, представлены в таблице 4 и на рисунке 2. Во всех представленных моделях VIFmax не превышал 1,45, что свидетельствует об отсутствии значимой мультиколлинеарности между включенными предикторами. Для двухфакторных моделей не выявлено нарушения допущения о пропорциональности рисков. В данных моделях максимальные значения S'пж и TAPSE, а также TAPSE при введении низких доз добутина сохраняли статистически значимую ассоциацию с 3-летней общей летальностью; показатели сократимости ЛЖ в соответствующих двухфакторных моделях статистической значимости не достигали. Однако с учетом нарушения

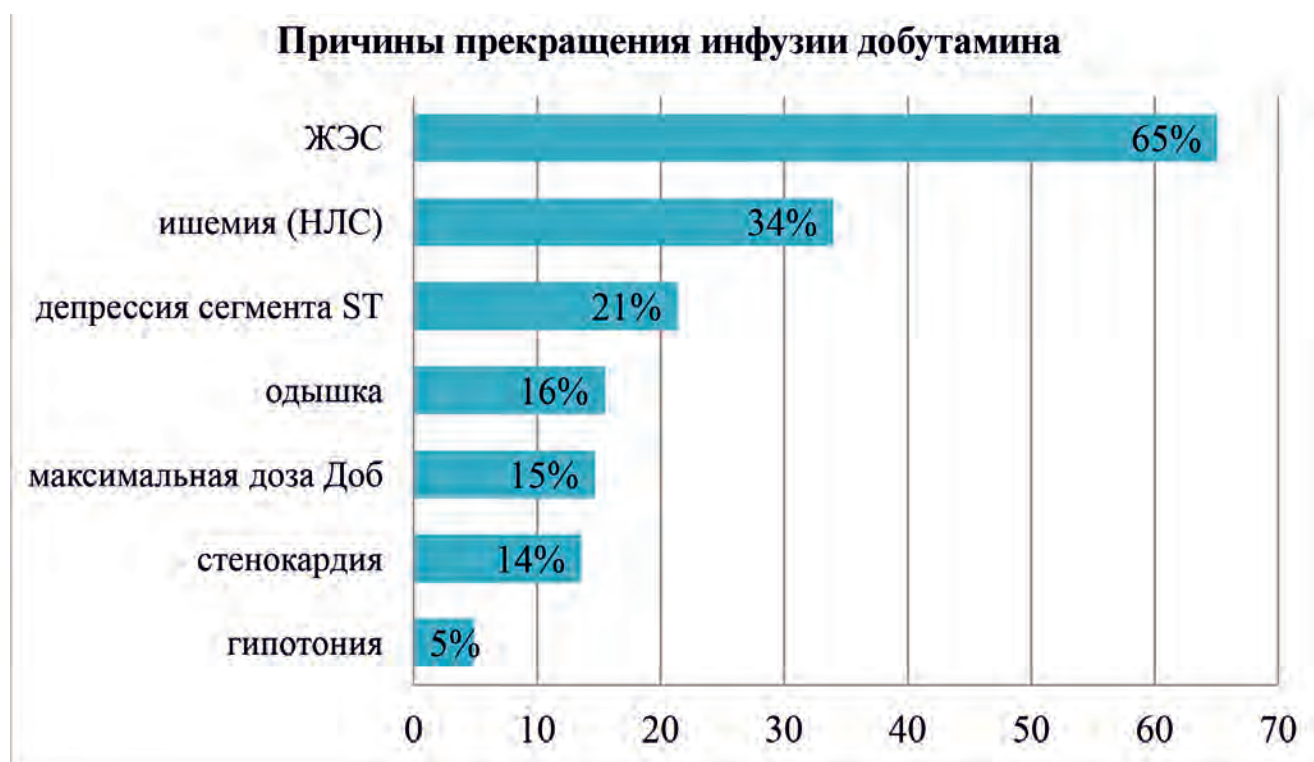


Рис. 1. Частота основных причин прекращения теста и осложнений стресс-эхокардиографии с добутином

Fig. 1. Frequency of the main reasons for test termination and complications of dobutamine stress echocardiography

Таблица 3. Взаимосвязь стресс-эхокардиографических параметров с 3-летней общей летальностью: результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса**Table 3.** Association of stress echocardiographic parameters with 3-year all-cause mortality: results of univariable Cox regression analysis

Показатель	ОР [95% ДИ]	p модели	p ПР
VTI _{LVOT} покой, см	0,88 (0,77–1,01)	0,07	0,47
VTI _{LVOT} НДД, см	0,88 (0,77–0,99)	0,04	0,21
VTI _{LVOT} макс, см	0,90 (0,80–1,01)	0,07	0,19
ФВ ЛЖ, покой, %	0,94 (0,87–1,01)	0,10	0,58
ФВ ЛЖ НДД, %	0,94 (0,89–0,99)	0,02	0,90
ФВ ЛЖ, макс, %	0,95 (0,90–1,01)	0,09	0,99
GLS, НДД, %	1,20 (1,02–1,41)	0,03	0,78
GLS, макс, %	1,18 (1,01–1,37)	0,04	0,78
TAPSE, покой, мм	0,89 (0,79–1,00)	0,05	0,053
TAPSE, НДД, мм	0,90 (0,83–0,97)	0,01	0,12
TAPSE, макс, мм	0,90 (0,84–0,97)	0,01	0,04
S'пж, покой, см/с	0,85 (0,70–1,03)	0,09	0,38
S'пж, НДД, см/с	0,92 (0,83–1,01)	0,09	0,59
S'пж, макс, см/с	0,84 (0,74–0,95)	0,01	0,84

Примечание: ОР – отношение рисков, 95% ДИ – 95% доверительный интервал ОР, ПР – пропорциональность рисков, VTI_{LVOT} – интеграл линейной скорости потока в выводящем отделе левого желудочка, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка, TAPSE – систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана, S'пж – скорость систолического движения базального сегмента свободной стенки правого желудочка.

пропорциональности рисков для максимального TAPSE в однофакторном анализе данный результат требует осторожной интерпретации.

По данным анализа Каплана – Мейера статистически значимое разделение кривых выживаемости выявлено для показателей насосной функции ЛЖ и продольной сократительной функции ПЖ (рис. 3, 4). При максимальном стресс-индуцированном VTI_{LVOT} > 18 см 3-летняя выживаемость составила 80,0 против 56,7% ($p = 0,03$). При S'пж в покое > 9,5 см/с выживаемость составила 89,3 против 59,6% ($p = 0,009$), а при максимальном стресс-индуци-

рованным значения S'пж > 14 см/с – 90,0 против 57,8% ($p = 0,005$).

Обсуждение

Полученные результаты следует рассматривать в контексте пересмотра традиционной роли стресс-визуализации у пациентов с выраженной ишемической дисфункцией ЛЖ. Хотя длительное наблюдение в исследовании STICH подтвердило преимущество хирургической реваскуляризации над консервативным ведением на отдаленную выживаемость [1], дополнительное исследование

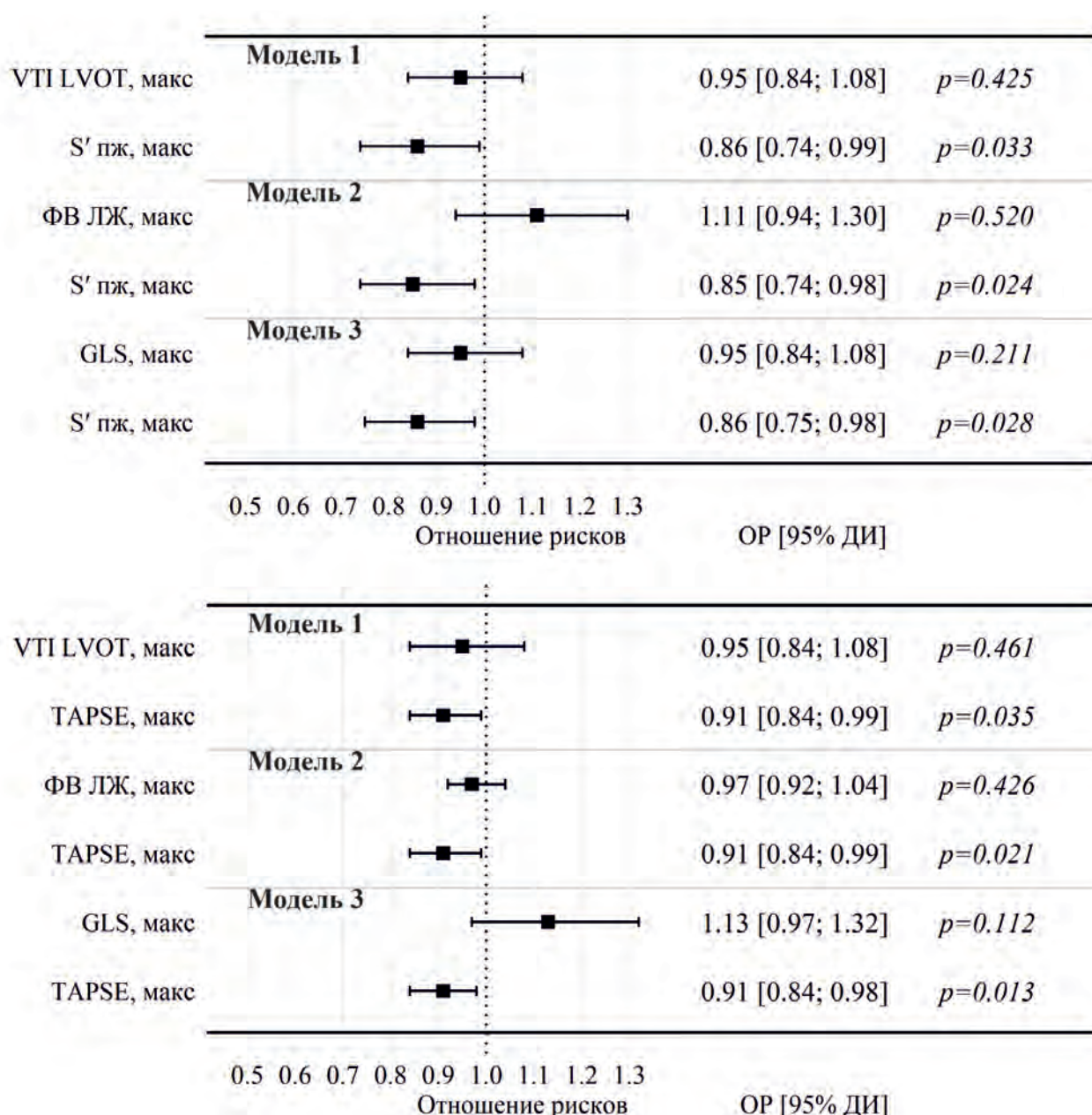


Рис. 2. Взаимосвязь максимальных значений S'пж и TAPSE с 3-летней общей летальностью в двухфакторных моделях Кокса: forest plot
Fig. 2. Association of maximum values of RV S' and TAPSE with 3-year overall mortality in two-factor Cox models: forest plot

дование STICH-жизнеспособность, как и последующие РКИ, не показали прогностических преимуществ стратегии, основанной преимущественно на оценке ишемии и жизнеспособности [3–7]. Согласно современной концепции, представленной Panza J.A., et al., восстановление сократимости ЛЖ после реваскуляризации не является единственным и, вероятно, главным механизмом прогностической пользы вмешательства. Оценка жизнеспособности скорее отражает вероятность технической и функционально успешной реваскуляризации и сохранность остаточного миокарда, но не решает задачу индивидуальной прогностической стратификации [19].

В нашем исследовании традиционные показатели сократительного резерва ЛЖ (ФВ и ИНЛС) не продемонстрировали убедительной связи с 3-летней выживаемостью, тогда как более выраженные различия были выявлены для параметров сократимости ПЖ и насосной функции ЛЖ. Наиболее стабильная ассоциация с ис-

ходом получена для стресс-индуцированной величины S'пж. Такая структура результатов позволяет предположить, что в данной популяции прогноз определяется не только резервом ЛЖ, но и интегральным состоянием бивентрикулярной функции и гемодинамической адаптации к нагрузке на фоне тяжелого ремоделирования ЛЖ, многососудистого поражения, вторичной легочной гипертензии и повышенного давления наполнения ЛЖ. Снижение резерва ПЖ может отражать более глубокое нарушение межжелудочкового взаимодействия и гемодинамическую уязвимость, чем ΔФВ ЛЖ или ΔИНЛС. Такая интерпретация согласуется с современными представлениями о роли оценки жизнеспособности миокарда при ишемической дисфункции ЛЖ. РКИ не демонстрируют связи объема жизнеспособного миокарда с преимуществом реваскуляризации по клиническим исходам [3–7]. Таким образом, в этой категории больных традиционная бинарная логика «жизнеспособный/нежизнеспособный миокард»

Таблица 4. Взаимосвязь параметров стресс-эхокардиографии с 3-летней общей летальностью в двухфакторных моделях регрессии Кокса
Table 4. Association of stress echocardiographic parameters with 3-year all-cause mortality in two-variable Cox regression models

Модель		С-индекс	AIC	VIF _{max}	ρ ПР	ρ модели
Фактор	ρ					
Модель 1						
S' пж, макс	0,035	0,701	178,8	1,28	0,417	0,016
VTI _{LVOT} макс	0,164					
Модель 2						
S'пж, макс	0,028	0,690	177,9	1,14	0,938	0,010
GLS, макс	0,211					
Модель 3						
S' пж, макс	0,024	0,686	179,1	1,25	0,977	0,018
ФВ ЛЖ, макс	0,520					
Модель 4						
TAPSE, макс	0,013	0,677	177,7	1,06	0,153	0,009
GLS, макс	0,112					
Модель 5						
TAPSE, макс	0,035	0,669	179,8	1,45	0,112	0,025
VTI LVOT макс	0,461					
Модель 6						
TAPSE, макс	0,021	0,660	179,7	1,20	0,109	0,024
ФВ ЛЖ, макс	0,426					
Модель 7						
TAPSE, НДД	0,028	0,676	177,9	1,09	0,321	0,010
GLS, НДД	0,079					

Примечание: AIC – информационный критерий Акаике, С-индекс – индекс конкордантности, VIF_{max} – максимальное значение фактора инфляции дисперсии в модели, ПР – пропорциональность рисков.

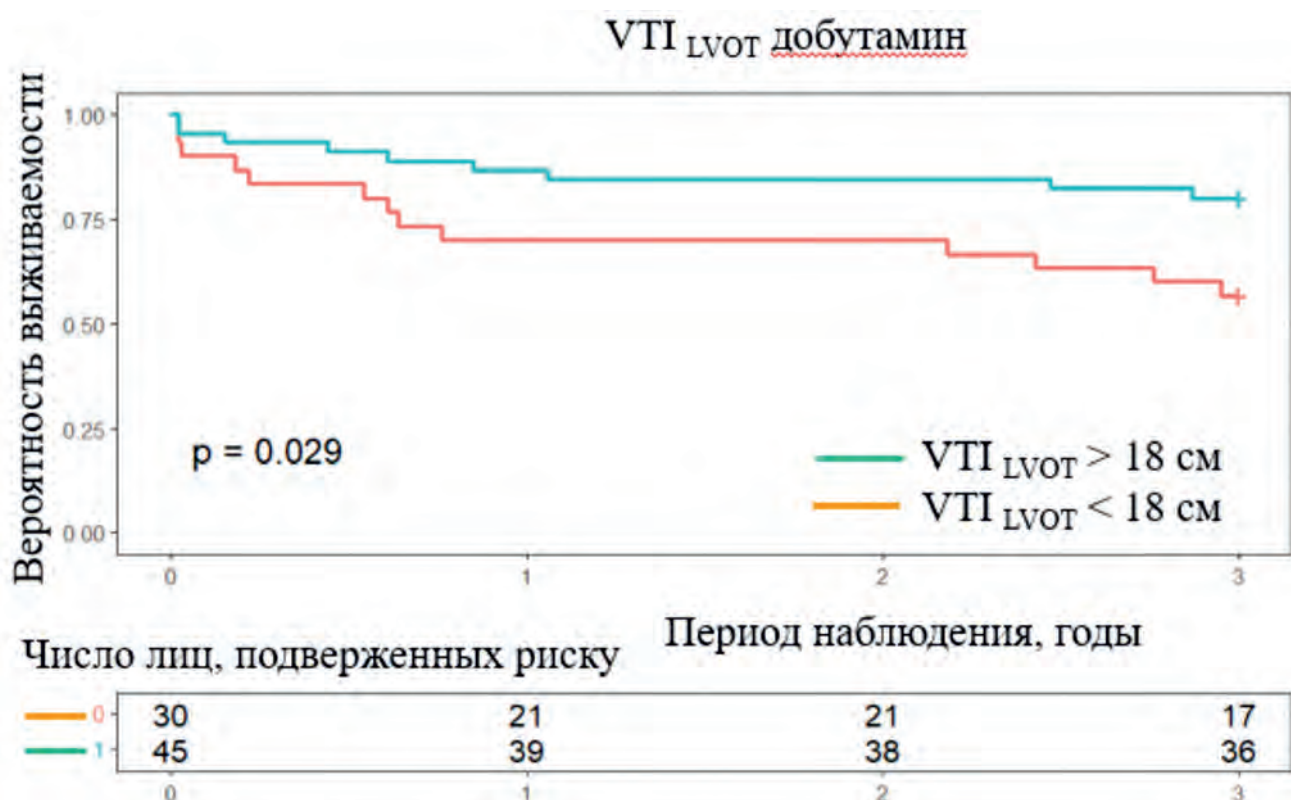


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана – Мейера, стратифицированные по величине интеграла линейной скорости кровотока в выносящем тракте левого желудочка (VTILVOT) при проведении стресс-эхокардиографии с добутамином
 Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves stratified by values of the integral of linear blood flow velocity in the LV outflow tract (VTILVOT) during dobutamine stress echocardiography

представляется недостаточной для объяснения клинического риска и требует дополнения показателями системного гемодинамического ответа.

На этом фоне особый интерес представляет роль ПЖ.

Наиболее близкой к нашей клинической популяции является работа Kukulski T., et al., выполненная у пациентов в рамках исследования STICH с тяжелой дисфункцией ЛЖ, подвергавшихся КШ с хирургической реконструк-

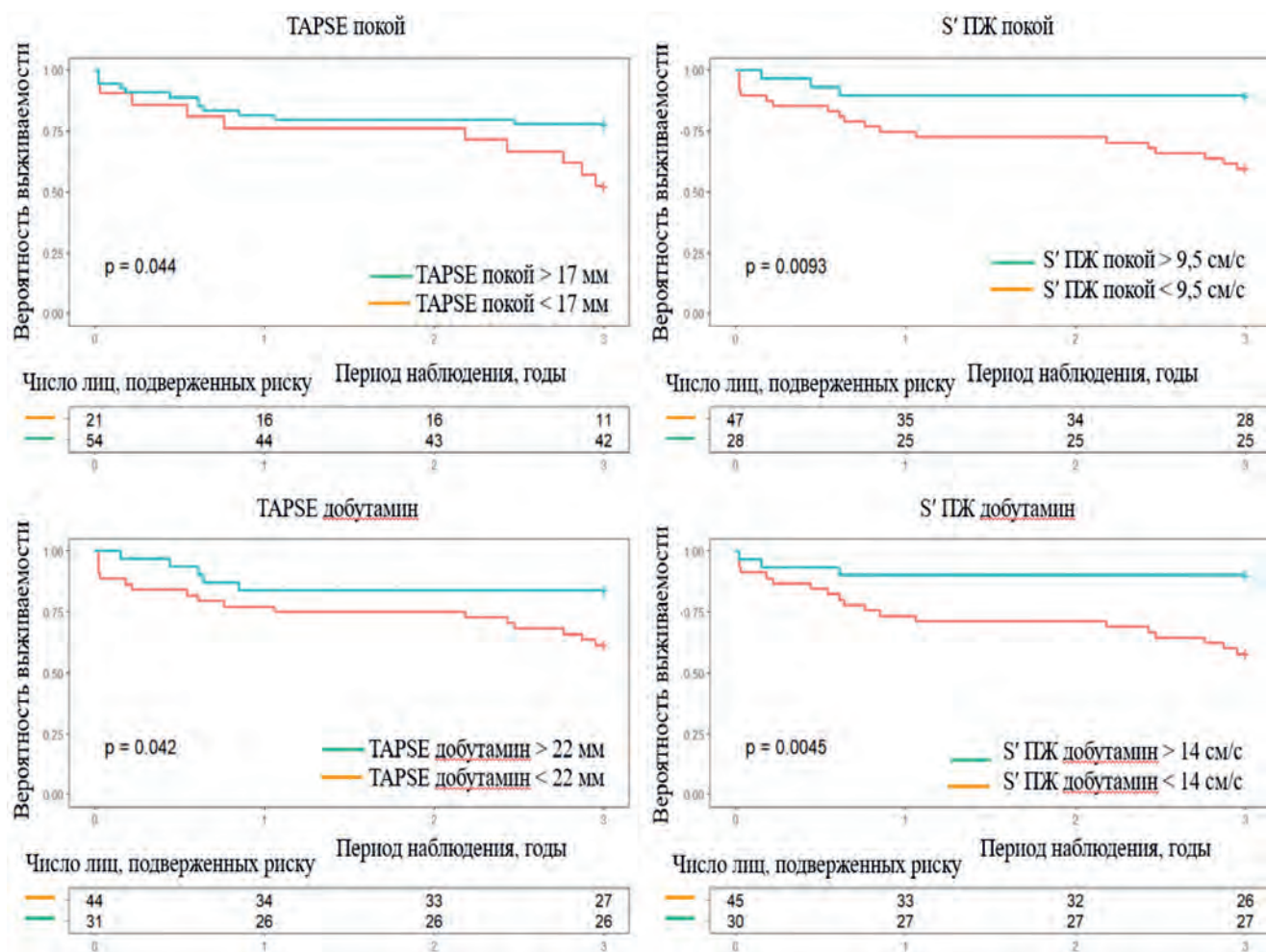


Рис. 4. Кривые выживаемости Каплана–Мейера, стратифицированные по показателям сократительной функции правого желудочка в покое и при стресс-эхокардиографии с добутамином

Fig. 4. Kaplan-Meier survival curves stratified by right ventricular contractility at rest and during dobutamine stress echocardiography

цией ЛЖ или без нее. Авторы показали, что умеренная или тяжелая дисфункция ПЖ ассоциировалась с более выраженным ремоделированием ЛЖ, большей тяжестью митральной регургитации, более высокими давлениями наполнения и легочной гипертензией, а также влияла на отдаленные результаты хирургического лечения [8]. Близкие результаты были получены Garatti A., et al. и Couperus L.E., et al. [9, 20]. Следовательно, функция ПЖ выступает не второстепенной характеристикой, а маркером выраженного структурно-функционального ремоделирования ЛЖ и неблагоприятного гемодинамического фенотипа. В этом контексте выявленная ассоциация стресс-индуцированного S'пж с 3-летней выживаемостью представляется патофизиологически обоснованной. Сходная закономерность показана Towheed A., et al. у пациентов после хирургии аортального или митрального клапанов: предоперационная дисфункция ПЖ была связана с более высокой 30-дневной летальностью и являлась независимым предиктором ранних неблагоприятных исходов [10].

С практической точки зрения наши результаты поддерживают более широкий подход к интерпретации ДСЭ у больных с ишемической систолической дисфункцией ЛЖ. Современная стресс-ЭхоКГ постепенно переходит от преимущественно визуальной оценки НЛС к количественному анализу деформации ЛЖ, гемодинамического

резерва и функции ПЖ [15]. Однако значение этих маркеров, их оптимальные комбинации и место в рутинной стратификации риска пока определены не полностью и требуют дальнейшего клинического подтверждения в исследованиях. С учетом полученных данных S'пж, TAPSE и VTI_{LVOT} могут рассматриваться как потенциально значимые компоненты итоговой модели риска, дополняющие стандартные показатели сократительного резерва ЛЖ. Следовательно, оценка функции ПЖ при ДСЭ у больных с тяжелой ишемической дисфункцией ЛЖ должна оцениваться не как второстепенное дополнение, а как клинически значимый элемент комплексной интерпретации исследования и возможный инструмент уточнения прогноза при выборе лечебной тактики.

Выраженная клиническая и гемодинамическая гетерогенность пациентов с ишемической систолической дисфункцией ЛЖ делает особенно востребованным системный подход к анализу данных. Изолированная интерпретация отдельных ЭхоКГ переменных может быть недостаточной, тогда как интеграция клинических, лабораторных и визуализационных признаков способна точнее отражать индивидуальный профиль риска. Современные публикации по искусственному интеллекту в ЭхоКГ показывают, что наиболее перспективные направления связаны с автоматизацией количественных измерений, снижением межнаблюдательной вариабельности,

многомерной интерпретацией сложных данных и фенотипированием пациентов [13]. В этом контексте наши результаты следует рассматривать не только как наблюдение о прогностической роли ПЖ, но и как основание для разработки более сложных фенотипических моделей риска у пациентов с ишемической систолической дисфункцией ЛЖ.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений: одноцен-
тровый ретроспективный дизайн; отсутствие анализа
причин летальных исходов – фактор, снижающий при-
чинно-следственную интерпретацию полученных резуль-
татов; неоднородность лечебной тактики; небольшое
число наблюдений, повышающее риск нестабильности
многофакторных моделей; отсутствие анализа воспроиз-
водимости ЭхоКГ измерений, что ограничивает устойчи-
вость выводов и не позволяет окончательно определить
место отдельных ЭхоКГ параметров в клиническом алго-
ритме. Полученные результаты следует рассматривать
как гипотезогенерирующие и требующие подтверждения
в более крупных проспективных исследованиях со стан-
дартизированной лечебной тактикой и унифицирован-
ным протоколом количественной оценки функции обоих
желудочков.

Перспективы исследований

Для решения представленной проблемы необходимы проспективные многоцентровые исследования с унифицированным расширенным протоколом ДСЭ, стандартизированной оценкой бивентрикулярного резерва и заранее заданными конечными точками. Протоколы должны предусматривать централизованный слепой анализ изображений, оценку воспроизводимости эхокардиографических показателей структуры и функции обоих желудочков, а также сопоставление этих параметров с данными магнитно-резонансной томографии сердца. Оптимальным представляется включение не менее 300–350 пациентов, что обеспечит достаточное число исходов для построения ограниченных многофакторных моделей риска. Такой подход позволит валидировать интегральные модели риска и уточнить роль функции ПЖ в индивидуализации лечебной тактики и стратификации риска.

Заключение

В исследуемой когорте пациентов с ИБС и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ 3-летняя выживаемость составила 70,7%, при этом основная часть неблагоприятных исходов реализовалась в течение первого года наблюдения. Традиционные критерии жизнеспособности миокарда и сократительного резерва ЛЖ не продемонстрировали убедительной прогностической значимости в отношении 3-летней общей летальности. Наиболее устойчивые ассоциации с неблагоприятным исходом были выявлены для показателей продольной сократительной функции ПЖ, прежде всего S'пж в покое и при добутаминовой стимуляции, а также для параметров насосной функции ЛЖ. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной ценности включения количественной оценки функции ПЖ в стресс-эхокардиографическую стратификацию риска у пациентов с ишемической систолической дисфункцией ЛЖ и требуют подтверждения в более крупных проспективных исследованиях.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи

авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Velazquez E.J., Lee K.L., Jones R.H., et al. Coronary artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:1511–1520. DOI: [10.1056/NEJMoa1602001](#)
2. Perera D., Clayton T., O'Kane P.D., et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(15):1351–1360. DOI: [10.1056/NEJMoa2206606](#)
3. Bonow R.O., Maurer G., Lee K.L., et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(17):1617–1625. DOI: [10.1056/NEJMoa1100358](#)
4. Cleland J.G., Calvert M., Freemantle N., et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13:227–233. DOI: [10.1093/eurjhf/hfq230](#)
5. Mc Ardle B., Shukla T., Nichol G., et al. Long-term follow-up of outcomes with F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction secondary to coronary disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2016;9:e004331. DOI: [10.1161/CIRCIMAGING.115.004331](#)
6. Erthal F., Wiefels C., Promislow S., et al. Myocardial viability: From PARR-2 to IMAGE HF – current evidence and future directions. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2019;32(1):70–83. DOI: [10.5935/2359-4802.20180068](#)
7. Perera D., Ryan M., Morgan H.P., et al. Viability and outcomes with revascularization or medical therapy in ischemic ventricular dysfunction: a prespecified secondary analysis of the REVIVED-BCIS2 trial. *JAMA Cardiol.* 2023;8(12):1154–1161. DOI: [10.1001/jamacardio.2023.3803](#)
8. Kukulski T., She L., Racine N., et al. Implication of right ventricular dysfunction on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy undergoing coronary artery bypass grafting with or without surgical ventricular reconstruction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015;149(5):1312–1321. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2014.09.117](#)
9. Couperus L.E., Delgado V., Palmen M., et al. Right ventricular dysfunction affects survival after surgical left ventricular restoration. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017;153(4):845–852. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2016.09.038](#)
10. Towheed A., Sabbagh E., Gupta R., et al. Right ventricular dysfunction and short-term outcomes following left-sided valvular surgery: an echocardiographic study. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(4):e016283. DOI: [10.1161/JAHA.120.016283](#)
11. Шипулин В.М., Пряхин А.С., Андреев С.Л. и др. Современные клинико-фундаментальные аспекты в диагностике и лечении пациентов с ишемической кардиомиопатией (обзор). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(1):20–29. DOI: [10.29001/2073-8552-2021-36-1-20-29](#) EDN: [NJRDPH](#)
- Shipulin V.M., Pryakhin A.S., Andreev S.L., et al. Modern clinical and fundamental aspects in the diagnosis and treatment of patients with ischemic cardiomyopathy (Review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(1):20–29. (In Russ.) DOI: [10.29001/2073-8552-2021-36-1-20-29](#) EDN: [NJRDPH](#)
12. Rad A.A., Tserioti E., Magouliotis D.E., et al. Assessment of myocardial viability in ischemic cardiomyopathy with reduced left ventricular function undergoing coronary artery bypass grafting. Meta-analysis. *Clin. Cardiol.* 2024;47(7):e24307. DOI: [10.1002/clc.24307](#)
13. O'Driscoll J.M., Hawkes W., Beqiri A., et al. Left ventricular assessment with artificial intelligence increases the diagnostic accuracy of stress echocardiography. *Eur. Heart J. Open.* 2022;2(5):oeac059. DOI: [10.1093/ehjopen/oeac059](#)
14. Ballo H., Doghman F., Hartikainen J., et al. Speckle-tracking echocardiography for predicting improvement of myocardial contractile function after revascularization: a meta-analysis of prospective trials. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2023;39(3):541–553. DOI: [10.1007/s10554-022-02753-2](#)
15. Picano E., Pierard L., Petteiro J., et al. The clinical use of stress echocardiography in chronic coronary syndromes and beyond coronary artery disease: a clinical consensus statement from the European Association of Cardiovascular Imaging of the ESC. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2024;25(2):e65–e90. DOI: [10.1093/ehjci/ead250](#)
16. Pellikka P.A., Arruda-Olson A., Chaudhry F.A., et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2020;33(1):1–41.e8. DOI: [10.1016/j.echo.2019.07.001](#)

17. Lancellotti P., Pellikka P.P., Budts W., et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2016;17(11):1191–1229. DOI: [10.1093/ehjci/jew190](https://doi.org/10.1093/ehjci/jew190)
18. Mukherjee M., Rudski L.G., Addetia K., et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults and special considerations in pulmonary hypertension: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;38(3):141–186. DOI: [10.1016/j.echo.2025.01.006](https://doi.org/10.1016/j.echo.2025.01.006)
19. Panza J.A., Chirzowski L., Bonow R.O. Myocardial viability assessment before surgical revascularization in ischemic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;78(10):1068–1077. DOI: [10.1016/j.jacc.2021.07.004](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.004)
20. Garatti A., Castelvich S., Di Mauro M., et al. Impact of right ventricular dysfunction on the outcome of heart failure patients undergoing surgical ventricular reconstruction. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015;47(2):333–340. DOI: [10.1093/ejcts/ezu152](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu152)

Информация о вкладе авторов

Шипулин В.М. – концепция исследования, выполнял хирургические вмешательства; Рябова Т.Р. – выполняла стресс-эхокардиографию, формировала базу данных, осуществляла анализ и интерпретацию данных и статистическую обработку результатов, написала исходную версию рукописи; Абраменко Е.Е. – выполняла фрагменты статистической обработки результатов и участвовала в доработке исходной рукописи; Соколов А.А. – доработка и пересмотр рукописи; Андреев С.Л. – сбор клинических данных, отдаленных исходов, выполнял хирургические вмешательства; Шипулин В.В. – участвовал в формировании и ведении базы данных; Завадовский К.В. – доработка и критический пересмотр рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория ультразвуковых и функциональных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: rtr@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8573-5695>.

Абраменко Елена Евгеньевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение неотложной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: eae@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3763-945X>.

Соколов Александр Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией ультразвуковых и функциональных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: asa@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0513-9012>.

Андреев Сергей Леонидович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: anselen@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4049-8715>.

Шипулин Владимир Митрофанович, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1956-0692>.

Шипулин Владимир Владимирович, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: shipartphoto@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9887-8214>.

Завадовский Константин Валерьевич, д-р мед. наук, заведующий отделом лучевой диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

Поступила 13.04.2026;
рецензия получена 27.07.2026;
принята к публикации 02.09.2026.

Information on author contributions

Shipulin V.M. – study concept; surgical interventions; Ryabova T.R. – stress echocardiography; database; data analysis and interpretation, and statistical processing of the results; initial version of the manuscript; Abramenko E.E. – parts of the statistical processing of the results; revision of the initial manuscript; Sokolov A.A. – revision of the manuscript; Andreev S.L. – clinical data and long term outcomes; surgical interventions; Shipulin V.V. – database creation and maintenance; Zavadovsky K.V. – critical revision of the manuscript.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Tamara R. Ryabova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Functional Diagnostics and Ultrasound, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: rtr@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8573-5695>.

Elena E. Abramenko, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: eae@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3763-945X>.

Alexander A. Sokolov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: asa@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0513-9012>.

Sergei L. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: anselen@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4049-8715>.

Vladimir M. Shipulin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1956-0692>.

Vladimir V. Shipulin, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: shipartphoto@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9887-8214>.

Konstantin V. Zavadovsky, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Radiation Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

Received 13.04.2026;
review received 27.07.2026;
accepted for publication 02.09.2026.

Сравнение операции Росса с механическим протезированием аортального клапана у пациентов в возрасте 50 лет и младше: ретроспективный анализ ближайших и отдаленных результатов

Энгиноев С.Т.^{1,2}, Чернов И.И.¹, Зеньков А.А.^{1,2}, Рашидова Т.К.¹,
Умаханова А.М.-С.², Алероев Д.Б.³, Колесников В.Н.^{1,2}

¹ ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФЦССХ Минздрава России (Астрахань), 414004, Российская Федерация, Астрахань, ул. Покровская Роща, зд. 4

² ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Астраханский ГМУ Минздрава России), 414000, Российская Федерация, Астрахань, ул. Бакинская, 121

³ ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова» (КГБУ), 360004, Российская Федерация, Нальчик, ул. Чернышевского, 173

Аннотация

Введение. Замена аортального клапана (АК) остается единственным эффективным методом лечения тяжелых симптоматических поражений АК, однако выбор оптимального протеза для молодых пациентов продолжает вызывать дискуссии. Механические протезы, несмотря на долговечность, требуют пожизненной антикоагуляции, что увеличивает риск осложнений и снижает качество жизни, тогда как процедура Росса предлагает перспективу долгосрочной выживаемости, сопоставимой с общей популяцией.

Цель исследования: сравнить непосредственные и отдаленные результаты операции Росса и протезирования аортального клапана механическим протезом у пациентов в возрасте 50 лет и старше.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 694 пациентов, перенесших операцию Росса или протезирование АК механическим протезом в ФГБУ ФЦССХ Минздрава России (Астрахань) с 2009 по 2019 гг. После применения критериев включения (возраст ≥ 18 лет, протезирование АК механическим протезом или легочным аутографтом) и исключения (комбинированные вмешательства (АКШ), двухклапанное протезирование, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 30\%$) отобрано 277 пациентов, разделенных на две группы: операция Росса ($n = 178$) и механическое протезирование ($n = 99$). С помощью метода propensity score matching (PSM) сформировали две сбалансированные группы по 66 пациентов. Оценивались госпитальная летальность, осложнения, выживаемость, свобода от реоперации, инсульта и комбинированная конечная точка (смертность+инсульт).

Результаты. Медиана возраста в группах механических протезов и Росса составила 44 года ($p = 0,993$), без значимых различий по полу ($p = 0,324$) и функциональному классу (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) ($p = 0,598$). Длительность операции, искусственного кровообращения (ИК) и ишемии миокарда (ИМ) была выше в группе Росса ($p < 0,001$). Послеоперационные осложнения и госпитальная летальность не различались, за исключением более частой трансфузии плазмы в группе Росса (43,9 против 25,8%, $p = 0,02$). Пиковый и средний градиенты давления на АК были ниже в группе Росса ($p < 0,001$). Одногодичная, трехлетняя, пятилетняя и десятилетняя выживаемость, свобода от сердечно-сосудистой смертности и реоперации не различались между группами ($p > 0,05$). После применения PSM различия между группами в свободе от инсульта и комбинированной конечной точки (смертность и инсульт) также нивелировались ($p = 0,134$ и $p = 0,238$ соответственно).

Заключение. Процедура Росса и механическое протезирование АК демонстрируют сопоставимые непосредственные и отдаленные результаты у пациентов 50 лет и моложе. Процедура Росса ассоциируется с лучшими гемодинамическими показателями, но требует более длительного времени операции. Оба метода могут быть эффективными стратегиями лечения, а выбор должен основываться на индивидуальных особенностях пациента и опыте хирургического центра.

Ключевые слова:	протезирование аортального клапана; аортальный клапан; операция Росса; механический протез; аортальный стеноз.
Финансирование:	отсутствует.

Для цитирования:

Энгиноев С.Т., Чернов И.И., Зеньков А.А., Рашидова Т.К., Умаханова А.М.-С., Алероев Д.Б., Колесников В.Н. Сравнение операции Росса с механическим протезированием аортального клапана у пациентов в возрасте 50 лет и младше: ретроспективный анализ ближайших и отдаленных результатов. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2026;41(3):103–113. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-103-113>

Comparison of the ross procedure with mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 years and younger: a retrospective analysis of short- and long-term outcomes

Enginoev S.T.^{1, 2}, Chernov I.I.¹, Ziankou A.A.^{1, 2}, Rashidova T.K.¹,
Umahanova A.M.-S.², Aleroev D.B.³, Kolesnikov V.N.^{1, 2}

¹ Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation (FCCVS (Astrakhan)),
4, Pokrovskaya Rosha str., Astrakhan, 414004, Russian Federation

² Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Astrakhan SMU),
121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation

³ H.M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University, 173, Chernyshevskogo str., Nalchik, 360004, Russian Federation

Abstract

Introduction. Aortic valve replacement (AVR) remains the only effective treatment method for severe symptomatic aortic valve disease; however, the choice of the optimal prosthesis for young patients continues to be debated. Mechanical prostheses, despite their durability, require lifelong anticoagulation, increasing the risk of complications and reducing quality of life, while the Ross procedure offers the prospect of long-term survival comparable to that of the general population.

Aim: To compare the immediate and long-term outcomes of the Ross procedure and mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 years and younger.

Material and Methods. A retrospective analysis of 694 patients who underwent the Ross procedure or mechanical AVR at the Federal Center for Cardiovascular Surgery (Astrakhan, Russia) between 2009 and 2019 was performed. After applying inclusion criteria (age ≥ 18 years, prosthetic aortic valve replacement with a mechanical prosthesis or pulmonary autograft) and exclusion criteria (concomitant coronary artery bypass grafting (CABG), double-valve replacement, left ventricular ejection fraction $\leq 30\%$), 277 patients were selected and divided into two groups: Ross procedure ($n = 178$) and mechanical AVR ($n = 99$). The propensity score matching (PSM) method was used, forming two balanced groups of 66 patients each. Hospital mortality, complications, survival, freedom from reoperation, stroke, and combined endpoints were evaluated (mortality+stroke).

Results. The median age in both groups was 44 years ($p = 0.993$), with no significant differences in sex ($p = 0.324$) or functional class of heart failure ($p = 0.598$). Operative time, cardiopulmonary bypass time, and myocardial ischemia time were longer in the Ross group ($p < 0.001$). Postoperative complications and hospital mortality did not differ, except for a higher rate of fresh frozen plasma transfusion in the Ross group (43.9% vs. 25.8%, $p = 0.02$). Peak and mean pressure gradients across the aortic valve were lower in the Ross group ($p < 0.001$). One-year, three-year, five-year, and ten-year survival, freedom from cardiovascular mortality, and freedom from reoperation did not differ between groups ($p > 0.05$). After PSM, differences in freedom from stroke and combined endpoints (mortality and stroke) were also eliminated ($p = 0.134$ and $p = 0.238$, respectively).

Conclusion. The Ross procedure and mechanical AVR demonstrate comparable short- and long-term outcomes in patients aged 50 years and younger. The Ross procedure is associated with better hemodynamic performance but requires longer operative times. Both methods can be effective treatment strategies, and the choice should be based on individual patient characteristics and surgical center expertise.

Keywords:

aortic valve replacement; aortic valve; Ross procedure; mechanical prosthesis; aortic stenosis.

Funding:

no funding.

For citation:

Enginoev S.T., Chernov I.I., Ziankou A.A., Rashidova T.K., Umahanova A.M.-S., Aleroev D.B., Kolesnikov V.N. Comparison of the ross procedure with mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 years and younger: a retrospective analysis of short- and long-term outcomes. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2026;41(3):103–113. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-103-113>

Введение

Замена аортального клапана (АК) остается единственным методом лечения, доказавшим свою эффективность в улучшении естественного течения заболевания у пациентов с тяжелыми симптоматическими поражениями АК [1]. Однако выбор оптимального протеза для молодых пациентов, нуждающихся в замене АК, продолжает оставаться предметом активных дискуссий [2]. Молодые и пациенты среднего возраста с патологией АК представляют собой сложную клиническую группу. Более длительная ожидаемая продолжительность жизни у этих пациентов сопряжена с повышенным кумулятивным риском осложнений, связанных с использованием протезов [3].

Механические протезы, благодаря своей доказанной долговечности и относительной простоте имплантации, традиционно являются наиболее часто используемым вариантом в данной популяции [4]. Однако их применение требует пожизненной антикоагулянтной терапии, что связано с риском кровотечений и тромбоэмболических осложнений, а также может потребовать значительных изменений в образе жизни пациента [5]. Недавние исследования показали, что у молодых пациентов, перенесших замену АК механическим протезом, наблюдается повышенная смертность по сравнению с общей популяцией, сопоставленной по возрасту и полу [6].

В последние годы процедура Росса стала перспективной альтернативой традиционному протезированию АК [7]. Данные свидетельствуют о том, что это единственная операция на АК, которая обеспечивает долгосрочную выживаемость, сопоставимую с общей популяцией [7]. Однако большинство исследований, посвященных процедуре Росса, представляют собой одноцентровые (и часто однохирургические) серии, что ограничивает их внешнюю валидность и возможность экстраполяции результатов на другие медицинские учреждения [8]. Кроме того, сложность процедуры и риск дисфункции как аутографта, так и гомографта в легочной позиции вызывают опасения, что делает механическое протезирование стандартом лечения в большинстве центров [9].

Современные клинические рекомендации подчеркивают, что выбор протеза должен быть результатом совместного принятия решений с учетом предпочтений и ценностей пациента [4]. Для молодых пациентов, помимо вопросов хирургического доступа и операционного риска, ключевое значение имеют долгосрочные клинически значимые исходы, такие как выживаемость, качество жизни и необходимость повторных вмешательств [10]. В связи с этим необходимы дополнительные данные, которые позволят пациентам принимать информированные решения на основе индивидуальных потребностей и ожиданий.

Согласно текущим рекомендациям Американской ассоциации кардиологов (AHA/ACC), пациентам в возрасте 50 лет и младше предпочтение отдается как механическим протезам, так и процедуре Росса [5]. В настоящем исследовании мы сосредоточились на пациентах 50 лет и моложе, чтобы минимизировать влияние неизменяемых факторов, связанных с возрастом, и оценить влияние выбора протеза на непосредственные и отдаленные результаты.

Целью данного исследования сравнить операции Росса и механические протезы в аортальной позиции у пациентов 50 лет и младше.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 694 пациентов, которым была выполнена операция Росса или протезирование АК механическим протезом в ФГБУ ФЦССХ Минздрава России (Астрахань) в период с 2009 по 2019 гг. На догоспитальном этапе всем пациентам выполнялась трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) для оценки структурных и функциональных параметров сердца. Пациентам старше 35 лет проводилась коронароангиография (КАГ) для исключения ишемической болезни сердца. Во время операции использовалась чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) для интраоперационного мониторинга и оценки результатов вмешательства.

Критерии включения в исследование были определены следующим образом: возраст пациентов 18 лет и старше, выполненная операция Росса или имплантация механического протеза в аортальную позицию. Критерии исключения включали: комбинированные хирургические вмешательства (коронарное шунтирование), двухклапанное протезирование, а также пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 30\%$ возраст младше 18 и старше 50 лет. После применения критериев включения и исключения в исследование были отобраны 277 пациентов.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от вида проведенного хирургического вмешательства: I группа включала пациентов, которым была выполнена операция Росса ($n=178$), а II группа ($n=99$) – пациентов, которым была проведена имплантация механического протеза. Учитывая статистически значимые различия в клинико-демографических характеристиках между группами, для минимизации смешанных факторов была применена методика псевдорандомизации (propensity score matching, PSM) с соотношением 1:1. В результате были сформированы две сбалансированные группы по 66 пациентов в каждой.

Конечные точки исследования

Непосредственные результаты включали:

- госпитальную летальность;
- инсульт;
- периперационный инфаркт миокарда;
- острое почечное повреждение с необходимостью гемодиализа;
- нарушение проводимости, потребовавшее имплантации постоянного электрокардиостимулятора;
- тампонаду сердца;
- рестернотомию по поводу кровотечения.

Отдаленные результаты включали:

- выживаемость;
- свободу от реоперации;
- свободу от инсульта;
- свободу от сердечно-сосудистой смертности;
- свободу от комбинированной конечной точки (смертность и инсульт).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS STATISTICS 26 (Chicago, IL, USA). Для проверки нормальности распределения количественных переменных был применен критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В зависимости от характера распределения данные описывались следующим образом: для пере-

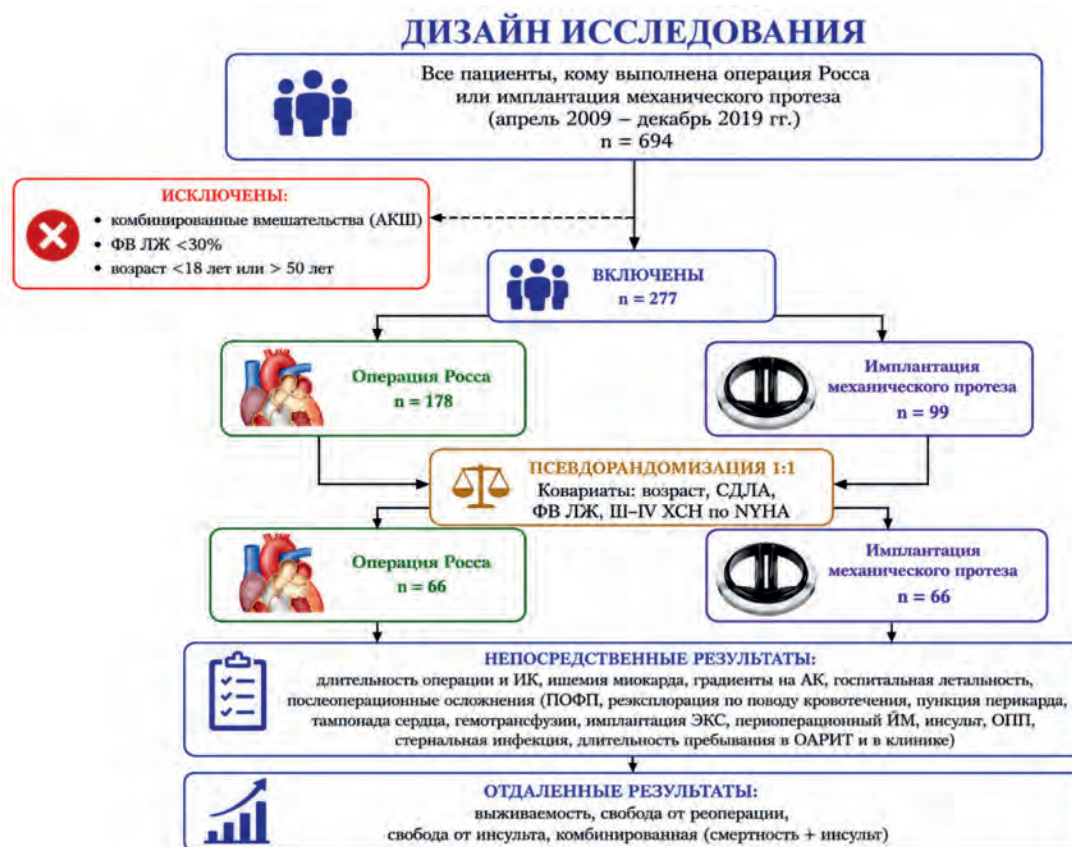


Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИК – искусственное кровообращение, АК – аортальный клапан, ПОФП – послеоперационная фибрилляция предсердий, ЭКС – электрокардиостимулятор, ИМ – ишемия миокарда, ОПП – острое почечное повреждение, ОАРИТ – отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

Fig. 1. Study design

Note: АКШ – coronary artery bypass grafting, ФВ ЛЖ – left ventricular ejection fraction, СДЛА – systolic pulmonary artery pressure, ХСН – chronic heart failure, ИК – cardiopulmonary bypass, АК – aortic valve, ПОФП – postoperative atrial fibrillation, ЭКС – permanent pacemaker implantation, ИМ – myocardial infarction, ОПП – acute kidney injury, ОАРИТ – intensive care unit.

менных с нормальным распределением использовались среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), а для переменных, не соответствующих нормальному распределению, – медиана и интерквартильный диапазон ($Me [Q1–Q3]$).

Сравнение категориальных показателей в независимых группах осуществлялось с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах применялись параметрический t -критерий Стьюдента (в случае нормального распределения) и непараметрический критерий Манна – Уитни (при значительном отклонении от нормального распределения).

Для минимизации систематической ошибки и обеспечения сопоставимости групп был использован метод псевдорандомизации (Propensity Score Matching, PSM). В логистическую регрессионную модель для расчета склонности (Propensity Score) были включены конфаундеры, которые потенциально могли оказывать влияние на результаты. Псевдорандомизация была проведена с использованием метода «ближайшего соседа» (Nearest Neighborhood 1:1). Для каждой пары наблюдений из двух сформированных групп было обеспечено максимальное сходство по значению Propensity Score (PS). Допустимое значение отрезка PS составляло 0,001 от стандартного

отклонения логита PS, что позволило достичь высокой степени сопоставимости групп по выбранным конфаундерам.

Критический уровень значимости (p -value) при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

Характеристики групп до и после псевдорандомизации

До проведения метода Propensity Score Matching (PSM) группы пациентов, перенесших операцию Росса (I группа) и имплантацию механического протеза (II группа), статистически значимо различались по ряду параметров: возраст, функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН III–IV по NYHA), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), этиология поражения АК (инфекционный эндокардит, ИЭ) и анатомические особенности клапана (двустворчатый АК). После проведения псевдорандомизации различия между группами по демографическим и предоперационным клинико-эхокардиографическим характеристикам были устранены, за исключением этиологии поражения АК: в группе Росса чаще встречались пациенты с поражением клапана, обу-

словленным ИЭ.

Демографические данные

В исследовании были проанализированы две группы пациентов. Медиана возраста в группе механических протезов и группе Росса составила 44 (39–47) лет ($p = 0,993$). В группе механических протезов было 51 мужчина и 15 женщин, в группе Росса – 46 мужчин и 20 женщин ($p = 0,324$). ФК III–IV ХСН наблюдался у 30 пациентов (45,5%) в группе механических протезов и у 27 пациентов (40,9%) в группе Росса ($p = 0,598$). Повторные вмешательства на сердце выполнены у 2 пациентов (3%) в группе механических протезов и у 1 пациента (1,5%) в группе Росса ($p = 1$).

Эхокардиографические данные

Средний диаметр фиброзного кольца АК в группе механических протезов составил $24,0 \pm 4,3$ мм, в группе Росса – $24,0 \pm 3,6$ мм ($p = 0,2338$). Медиана СДЛА в группе механических протезов составила 33 (29–36) мм рт. ст., в группе Росса – 30 (28–39) мм рт. ст. ($p = 0,452$). Средняя ФВ ЛЖ в группе механических протезов составила

$55,9 \pm 10,7\%$, в группе Росса – $56,9 \pm 8,2\%$ ($p = 0,955$). Все исходные данные представлены в таблице 1.

Операционные данные

В обеих группах основным доступом к сердцу была срединная стернотомия. Минимально инвазивный доступ применялся чаще в группе механических протезов (22,7 против 1,5%, $p < 0,001$). Доля комбинированных вмешательств составила 13,6% в группе Росса и 19,7% в группе механических протезов ($p = 0,35$). В группе механических протезов чаще использовались протезы «МедИнж-2» (75,8%) и «Карбоникс» (15,2%). В группе Росса модифицированная методика применялась в 16,7% случаев. Медианы длительности операции, искусственного кровообращения и ишемии миокарда были больше в группе операции Росса: 220 (200–240) мин против 180 (150–210) мин (уровень значимости различий $p < 0,001$) и 137 (123–152) мин против 105 (85–120) мин (уровень значимости различий $p < 0,001$); среднее время ишемии миокарда также было статистически значимо больше в группе операции Росса: $117 \pm 20,7$ мин против $76,5 \pm 25,4$

Таблица 1. Клинико-демографические параметры пациентов

Table 1. Clinical and demographic parameters of patients

Параметры	Все пациенты		<i>p</i> -value	Propensity-Matched Patients		<i>p</i> -value
	Механический протез, <i>n</i> = 99	Операция Росса, <i>n</i> = 178		Механический протез, <i>n</i> = 66	Операция Росса, <i>n</i> = 66	
Возраст, лет, <i>Me</i> (Q1–Q3)	46 (42–48)	32,5 (26–41)	<0,001	44 (39–47)	44(39–47)	0,993
Мужчины, <i>n</i> (%)	77 (77,8)	134 (75,3)	0,640	51 (77,3)	46 (69,7)	0,324
ФК ХСН по NYHA, <i>Me</i> (Q1–Q3)	2 (2–3)	2 (2–3)	0,06	2 (2–3)	2 (2–3)	0,980
3–4 ФК по NYHA, <i>n</i> (%)	49 (49,5)	61 (34,3)	0,013	30 (45,5)	27 (40,9)	0,598
Сопутствующая патология, <i>n</i> (%)						
Диабет	3 (3)	2 (1,1)	0,352	0 (0)	2 (3)	0,496
ФП	1 (1)	4 (2,2)	0,659	1 (1,5)	3 (4,5)	0,619
Инсульт	4 (4)	7 (3,9)	1	1 (1,5)	2 (3)	1
ХОБЛ	13 (13,1)	5 (2,8)	0,002	6 (9,1)	4 (6,1)	0,744
Повторная операция	2 (2)	10 (5,6)	0,223	2 (3)	1 (1,5)	1
ИЭ	10 (10,1)	50 (28,1)	<0,001	6 (9,1)	17 (25,8)	0,012
Эхокардиографические параметры до операции						
ФВ ЛЖ, %, <i>Me</i> (Q1–Q3) или <i>M</i> ± <i>SD</i>	58 (51–63)	60 (55–65)	0,042	55,94±10,69	56,92±8,26	0,555
СДЛА, мм рт. ст., <i>Me</i> (Q1–Q3)	30 (27–36)	30 (25–35)	0,015	33 (29–36)	30 (28–39)	0,452
Диаметр фиброзного кольца АК, мм, <i>Me</i> (Q1–Q3) или <i>M</i> ± <i>SD</i>	24 (22–28)	24 (23–26)	0,392	24,70±4,3	24,03±3,6	0,338
Двухстворчатый АК, <i>n</i> (%)	44 (44,4)	116 (65,2)	<0,001	35 (53,0)	41 (62,1)	0,291

Примечание: АК – аортальный клапан, ИЭ-инфекционный эндокардит, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, NYHA – New York Heart Association.

мин ($p < 0,001$) соответственно (табл. 2).

Послеоперационные данные

Статистически значимых различий по послеоперационным осложнениям и госпитальной летальности между группами не выявлено, за исключением частоты трансфузии свежзамороженной плазмы, которая была выше в группе Росса (43,9% против 25,8%, $p = 0,02$). Медианы пикового и среднего градиентов давления на АК были ниже в группе операции Росса: 6 (4–8) против 23 (19–30) мм рт. ст. (уровень значимости различий $p < 0,001$) и 4 (4–6) против 14 (11–17) мм рт. ст. (уровень значимости различий $p < 0,001$) соответственно. А также медиана периода госпитализации была больше после операции

Росса по сравнению с группой с механическими протезами (11 (9–14) против 13(10–15) дней, уровень значимости различий $p = 0,01$) (табл. 3).

Отдаленные результаты

Одногодичная, трехлетняя, пятилетняя и десятилетняя выживаемость в группе Росса составила 98,8; 96,8; 96,8 и 92,6% соответственно, в то время как в группе механических протезов – 93,9; 92,2; 92,2 и 92,2% ($p = 0,6$) (рис. 2).

Одногодичная, трехлетняя, пятилетняя и десятилетняя свобода от сердечно-сосудистой смертности также не отличалась между группами: в группе Росса – 98,4; 98,4; 98,4 и 94,1%, в группе механических протезов – 97% ($p = 0,867$) (рис. 3).

Таблица 2. Операционные показатели пациентов

Table 2. Operating parameters of patients

Параметры	Все пациенты		p-value	Propensity-Matched Patients		p-value
	Механический протез, n = 99	Операция Росса, n = 178		Механический протез, n = 66	Операция Росса, n = 66	
Стернотомия, n (%)	79 (79,8)	177(99,4)	<0,001	51 (77,3)	65 (98,5)	<0,001
Протезы, n (%)						
Карбоникс	13 (13,1)	0	–	10 (15,2)	0	–
МедИнж-2	76 (76,8)	0	–	50 (75,8)	0	–
ATS	4 (4)	0	–	2 (3)	0	–
On-X	1 (1)	0	–	1 (1,5)	0	–
Carbomedics	4 (4)	0	–	3 (4,5)	0	–
Sorin	1 (1)	0	–	0	0	–
Модифицированная Росса, n (%)	0	37 (20,8)	–	–	11(16,7)	–
Размер имплантированного протеза, Me (Q1–Q3)	24 (23–25)	0	–	25 (23–25)	0	–
Время операции, мин, Me (Q1–Q3)	180 (153–210)	220 (195–248)	<0,001	180 (150–210)	220 (200–240)	<0,001
Время ИК, мин, Me (Q1–Q3)	99 (83–119)	136 (121–152)	<0,001	105 (85–120)	137 (123–152)	<0,001
Время ишемии миокарда, мин, Me (Q1–Q3)	69 (61–88)	114 (103–126)	<0,001	76,8±25,4	117±20,7	<0,001
Комбинированные вмешательства, n (%)	16 (16,2)	27 (15,2)	0,827	13 (19,7)	9 (13,6)	0,350

Примечание: ИК – искусственное кровообращение.

Таблица 3. Послеоперационные показатели пациентов

Table 3. Post-operative parameters of patients

Параметры	Все пациенты		p-value	Propensity-Matched Patients		p-value
	Механический протез, n = 99	Операция Росса, n = 178		Механический протез, n = 66	Операция Росса, n = 66	
Госпитальная летальность, n (%)	5 (5,1)	0 (0,0)	0,005	5 (7,6)	0	0,058
Рестернотомия по поводу кровотечения, n (%)	11 (11,1)	10 (5,6)	0,104	7 (10,6)	6 (9,1)	1
Тампонада, n (%)	2 (2,0)	1 (0,6)	0,291	1 (1,5)	0	1
Плевральная пункция, n (%)	12 (12,1)	24 (13,5)	0,747	10 (15,2)	10 (15,2)	1
Пункция перикарда, n (%)	5 (5,1)	16 (9,0)	0,344	3 (4,5)	6 (9,1)	0,492
Имплантация постоянного ЭКС, n (%)	1 (1,0)	5 (2,8)	0,426	1 (1,5)	0	1
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (1,0)	7 (3,9)	0,266	1 (1,5)	1 (1,5)	1
Впервые возникшая ПОФП	4 (4,0)	7 (3,9)	1	1 (1,5)	4 (6,1)	0,365
Инсульт, n (%)	1 (1,0)	1 (0,6)	1	1 (1,5)	1 (1,5)	1
Сепсис, n (%)	2 (2,0)	0 (0,0)	0,127	2 (3,0)	0	0,496
ОПН, n (%)	4 (4,0)	2 (1,1)	0,191	4 (6,1)	0	0,119
Гемотрансфузии, n (%)	42 (42,4)	118 (66,3)	<0,001	33 (50,0)	43 (65,2)	0,078
Плазма, n (%)	2 (2,2)	89 (50,0)	<0,001	17 (25,8)	29 (43,9)	0,028
Эр. масса, n (%)	36 (36,4)	77 (43,3)	0,263	28 (42,4)	32 (48,5)	0,484
Тромбоциты, n (%)	7 (7,1)	24 (13,5)	0,105	6 (9,1)	6 (9,1)	1
Стерильная инфекция, n (%)	2 (2,0)	4 (2,2)	1	1 (1,5)	1 (1,5)	1
Длительность госпитализации, дней, Me (Q1–Q3)	11 (9–14)	12 (10–15)	0,398	11 (9–14)	13 (11–15)	0,010
Пиковый градиент давления на АК, мм рт. ст., Me (Q1–Q3)	24 (19–30)	5 (4–8)	< 0,001	23 (19 – 30)	6 (4–8)	<0,001
Средний градиент давления на АК, мм рт. ст., Me (Q1–Q3)	14,32±5,44 (12,87–15,76)	4,82±2,36 (3,68–5,96)	<0,001	14 (11–17)	4 (4–6)	0,004
ФВ ЛЖ после операции, %, Me (Q1–Q3)	56 (53–60)	56 (51–60)	0,644	55,64±6,67	54,62±7,90	0,439
Затраты на операцию, рубли	350268 (278019–437043)	447365 (376857–630660)	<0,001	360638 (273774–432002)	428142 (359924–527892)	0,048

Примечание: АК – аортальный клапан, ОПН – острая почечная недостаточность, ПОФП – послеоперационная фибрилляция предсердий, ЭКС-электрокардиостимулятор.

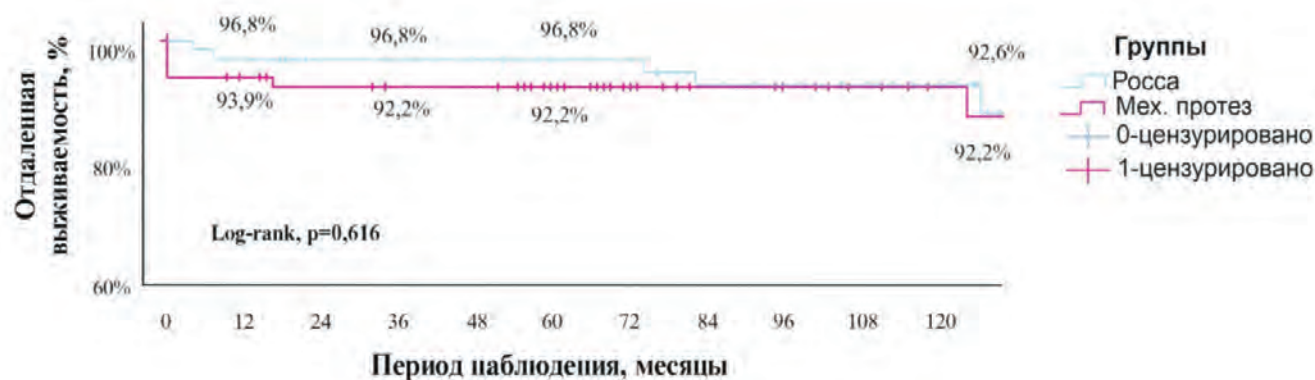
Свобода от реоперации на АК также была сопоставимой: в группе Росса – 98,4; 98,4; 98,4 и 89,5%, в группе механических протезов – 100; 96,3; 96,3 и 88,6% ($p = 0,343$) (рис. 4).

Не наблюдали статистически значимой разницы между исследуемыми группами в десятилетней свободе от инсульта 98,5 против 94,7%, $p = 0,134$ (рис. 5).

Также не наблюдали статистически значимой разницы в десятилетней свободе от комбинированной конечной точки (смертность + инсульт) – 91 против 87,2%, $p = 0,238$ (рис. 6).

Обсуждение

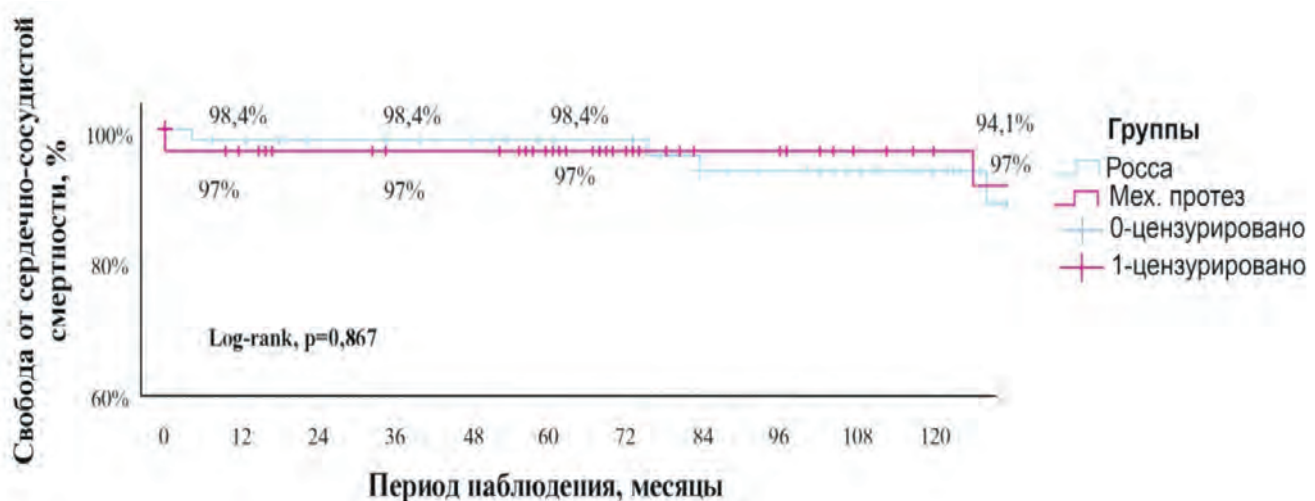
Выбор оптимального хирургического лечения для молодых и пациентов среднего возраста с заболеваниями АК остается актуальной и сложной задачей в кардиохирургии [5]. Процедура Росса представляет собой метод хирургического лечения, который может обеспечить пациентам выживаемость, сопоставимую с общей популяцией, соответствующей возрасту и полу [7]. В ряде исследований, проведенных в отдельных учреждениях, продемонстрированы превосходные результаты после процедуры Росса по сравнению с другими методами



Месяцы	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Росса											
Оставшиеся под наблюдением пациент	63	60	57	56	54	48	45	40	38	32	21
Цензурировано	3	4	7	8	10	16	18	22	24	30	41
Событий	0	2	2	2	2	2	3	4	4	4	4
Механические протезы											
Оставшиеся под наблюдением пациент	58	56	53	51	51	39	31	28	26	21	19
Цензурировано	4	6	8	10	10	22	30	33	35	40	42
Событий	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Рис. 2. Исходные данные для расчета одногодичной, трехлетней, пятилетней и десятилетней выживаемости пациентов

Fig. 2. Baseline data for calculating one-year, three-year, five-year, and ten-year patient survival



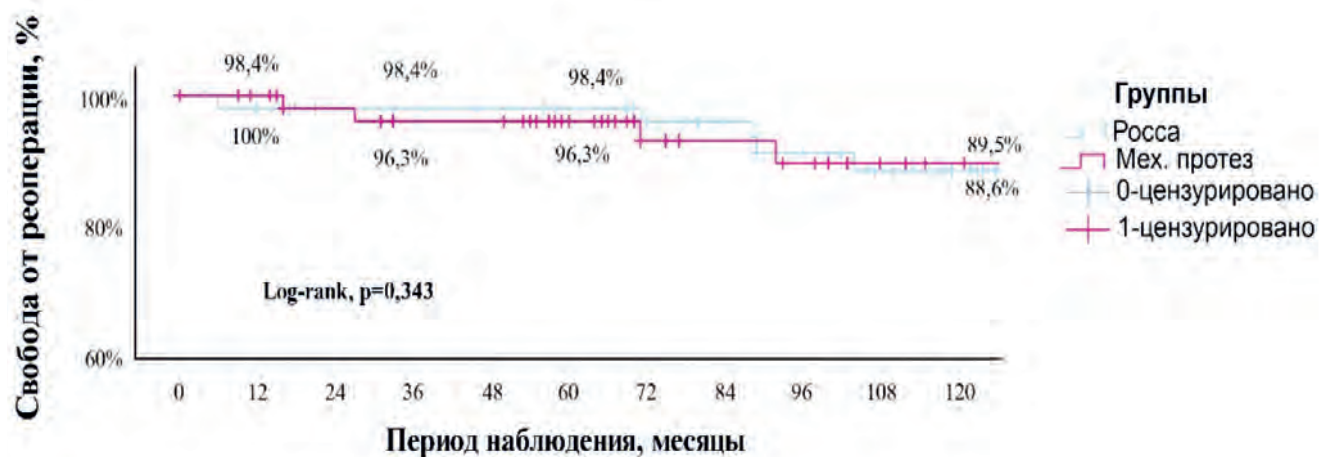
Месяцы	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Росса											
Оставшиеся под наблюдением пациент	63	60	57	56	54	48	45	40	38	32	21
Цензурировано	3	5	8	9	11	17	19	23	23	31	42
Событий	0	1	1	1	1	1	2	3	3	3	3
Механические протезы											
Оставшиеся под наблюдением пациент	58	56	53	51	51	39	31	28	26	21	19
Цензурировано	6	8	11	13	13	25	33	36	38	43	45
Событий	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Рис. 3. Исходные данные для расчета одногодичной, трехлетней, пятилетней и десятилетней свободы пациентов от сердечно-сосудистой смертности

Fig. 3. Baseline data for calculating one-year, three-year, five-year, and ten-year patient freedom from cardiovascular mortality

лечения [8,11,12]. Тем не менее, механическое протезирование АК остается стандартом лечения во многих центрах, что обусловлено сложностью процедуры Росса и риском повторных вмешательств в долгосрочной перспективе [9, 13]. АК не является пассивной структурой,

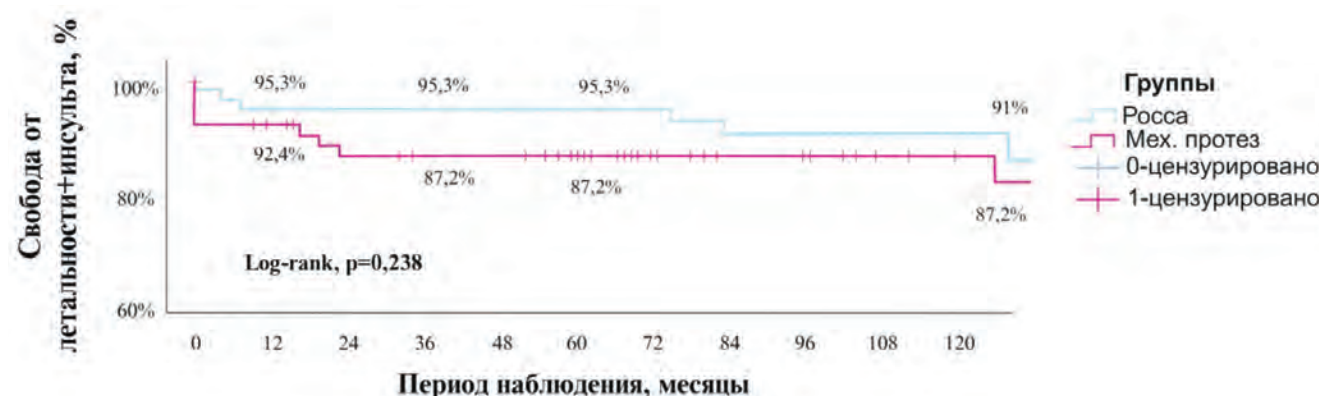
функционирующей исключительно в ответ на изменения трансклапанного давления. Вместе с другими компонентами аортального корня он активно участвует в обеспечении ламинарного кровотока, оптимизации нагрузки на левый желудочек и поддержании коронарного резерва,



Месяцы	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Росса											
Оставшиеся под наблюдением пациент	63	59	56	55	53	50	45	39	35	30	20
Цензурировано	3	6	9	10	12	15	19	25	27	31	41
Событий	0	1	1	1	1	1	2	2	4	5	5
Механические протезы											
Оставшиеся под наблюдением пациент	58	56	52	49	49	37	28	26	24	19	17
Цензурировано	8	10	13	15	15	27	35	37	38	43	45
Событий	0	0	1	2	2	2	3	3	4	4	4

Рис. 4. Исходные данные для расчета одногодичной, трехлетней, пятилетней и десятилетней свободы пациентов от реоперации на аортальном клапане

Fig. 4. Baseline data for calculating one-year, three-year, five-year, and ten-year patient freedom from aortic valve reoperation



Месяцы	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Росса											
Оставшиеся под наблюдением пациент	62	59	56	55	53	50	45	39	37	30	20
Цензурировано	3	6	9	10	12	15	20	26	28	35	45
Событий	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Механические протезы											
Оставшиеся под наблюдением пациент	57	55	50	48	48	37	30	27	25	20	19
Цензурировано	8	10	13	15	15	26	33	36	38	43	44
Событий	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3

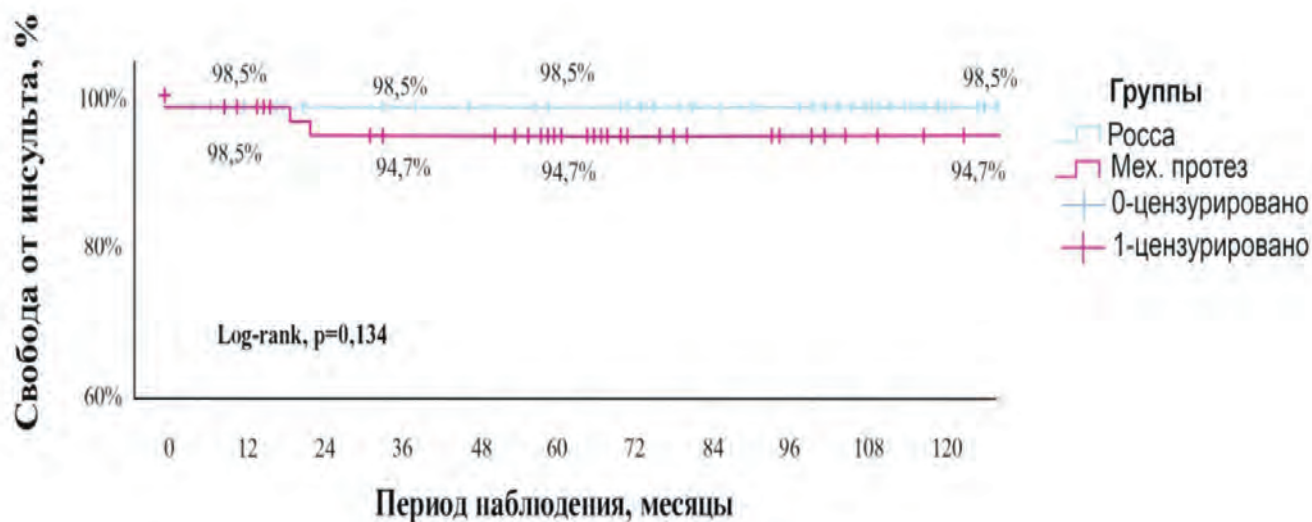
Рис. 5. Исходные данные для расчета одногодичной, трехлетней, пятилетней и десятилетней свободы пациентов от инсульта

Fig. 5. Baseline data for calculating one-year, three-year, five-year, and ten-year patient freedom from stroke

адаптируясь к изменяющимся гемодинамическим условиям [12]. Легочный аутоотрансплантат, используемый в процедуре Росса, представляет собой единственный живой заменитель АК, способный адаптироваться к новой среде, приобретая аортальный фенотип. Это обеспечи-

вает почти нормальную динамику корня и функцию клапана как в покое, так и при физической нагрузке [12].

В отличие от этого несоответствие между пациентом и протезом (patient – prosthesis mismatch) является частой проблемой после механического протезирования АК, на-



Месяцы	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Росса											
Оставшиеся под наблюдением пациент	62	59	56	55	53	47	44	39	37	31	20
Цензурировано	3	4	7	8	10	16	18	22	24	30	41
Событий	1	3	3	3	3	3	4	5	5	5	5
Механические протезы											
Оставшиеся под наблюдением пациент	57	55	50	48	48	37	30	27	25	20	19
Цензурировано	4	6	8	10	10	21	28	31	33	38	39
Событий	5	5	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Рис. 6. Исходные данные для расчета одногодичной, трехлетней, пятилетней и десятилетней свободы пациентов от комбинированной точки (смерть + инсульт)

Fig. 6. Baseline data for calculating one-year, three-year, five-year, and ten-year patient freedom from combined endpoint (mortality + stroke)

блюдаемой у 40% пациентов при выписке из стационара [14]. Предыдущие исследования показали, что наличие такого несоответствия, особенно у молодых пациентов, связано с худшими долгосрочными исходами, включая дегенерацию клапана и снижение выживаемости [15]. По нашим данным, как пиковый, так и средний градиент на АК или протезе был статистически значимо меньше после операции Росса.

Два недавних метаанализа, сравнивающих процедуру Росса и механическое протезирование АК, подтвердили долгосрочные преимущества первой стратегии [16]. Однако качество данных в этих исследованиях остается ограниченным, а результаты могут быть искажены ретроспективным характером анализа. В нашем исследовании использован метод псевдорандомизации, который позволяет учитывать предварительно заданные ковариаты. При этом многие предыдущие исследования включали данные, полученные в начале 1990-х гг., до внедрения современных технических и периоперационных усовершенствований, что ограничивает их применимость в современной практике. Наше исследование, является анализом с использованием метода сопоставления по склонности, предоставляет однородные и репрезентативные данные о процедуре Росса в современную эпоху, полученные в условиях специализированного центра, частота использования модифицированной методики составила 20,8%, данную методику начали применять начиная с 2014 г.

Одним из ключевых преимуществ процедуры Росса является ее способность минимизировать риск долгосрочных осложнений, связанных с механическими про-

тезами, таких как тромбэмболические события и необходимость пожизненной антикоагуляции. Однако всегда существовали опасения, что процедура Росса трансформирует заболевание одного клапана в потенциальную патологию двух клапанов. В нашем исследовании, как и в других работах [17], не было выявлено значительных различий в риске повторных операций между группами пациентов, что подчеркивает приемлемость риска реопераций после процедуры Росса.

Несмотря на обнадеживающие данные, включая результаты нашего исследования, текущие американские рекомендации резервируют процедуру Росса для молодых пациентов, у которых антикоагуляция противопоказана или нежелательна [5]. Европейские рекомендации, в свою очередь, не уделяют достаточного внимания этой стратегии [18]. Это вызывает обеспокоенность, поскольку молодые пациенты и пациенты среднего возраста с длительной ожидаемой продолжительностью жизни могут получить наибольшую пользу от процедуры Росса [10].

Ограничения исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, все процедуры Росса были выполнены одним опытным хирургом, что может ограничивать обобщаемость результатов. Во-вторых, после проведения сопоставления по склонности количество пациентов в анализируемых группах значительно сократилось, что могло повлиять на статистическую мощность исследования. В-третьих, в группе пациентов, перенесших процедуру Росса, статистически значимо чаще встречались случаи ИЭ, что могло исказить результаты.

Кроме того, период наблюдения в нашем исследовании был относительно коротким, что ограничивает возможность оценки долгосрочных исходов, особенно в контексте риска повторных операций, который, как известно, увеличивается после 10-го года наблюдения [2, 7]. Несмотря на эти ограничения, наши данные подтверждают, что для достижения оптимальных результатов процедура Росса должна выполняться в специализированных центрах с высоким объемом операций [13].

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует, что операция Росса и механическое протезирование АК у пациентов в возрасте 50 лет и младше имеют сопоставимые ближайшие и отдаленные результаты.

Оба метода хирургического лечения показали высокую эффективность в отношении выживаемости, свободы от сердечно-сосудистой смертности, реопераций на АК, инсульта и показателя «смертность+инсульт». Однако операция Росса характеризовалась более низкими градиентами давления на АК, что может свидетельствовать о лучших гемодинамических результатах.

При этом операция Росса была связана с большей

продолжительностью операции, ИК и ИМ, а также с более высокой частотой трансфузии свежезамороженной плазмы. Экономические затраты на операцию Росса также оказались выше по сравнению с механическим протезированием.

Таким образом, операция Росса может рассматриваться как безопасная и эффективная альтернатива механическому протезированию у пациентов молодого возраста, особенно в случаях, когда важны гемодинамические преимущества и отсутствие необходимости в пожизненной антикоагулянтной терапии. Однако выбор метода хирургического лечения должен основываться на индивидуальных характеристиках пациента, включая этиологию поражения АК, анатомические особенности и сопутствующие заболевания. Для уточнения отдаленных результатов и определения оптимальных показаний к каждому из методов необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования с более длительным периодом наблюдения и большим количеством пациентов.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Bonow R.O., Leon M.B., Doshi D., Moat N. Management strategies and future challenges for aortic valve disease. *Lancet (London, England)*. 2016;387:1312–1323. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)00586-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00586-9)
2. Aboud A., Charitos E.I., Fujita B., et al. Long-Term Outcomes of Patients Undergoing the Ross Procedure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;77:1412–1422. DOI: [10.1016/j.jacc.2021.01.034](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.034)
3. Isaacs A.J., Shuhaiber J., Salemi A., et al. National trends in utilization and in-hospital outcomes of mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacements. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015;149:1262–9.e3. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2015.01.052](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.01.052)
4. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5). DOI: [10.1161/CIR.0000000000000923](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000923)
5. Bouhout I., Stevens L.-M., Mazine A., et al. Long-term outcomes after elective isolated mechanical aortic valve replacement in young adults. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;148:1341–1346.e1. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2013.10.064](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.064)
6. Goldstone A.B., Chiu P., Baiocchi M., et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1847–1857. DOI: [10.1056/nejmoa1613792](https://doi.org/10.1056/nejmoa1613792)
7. Tsaroev B., Chernov I., Enginiev S., Mustaev M. Survival and freedom from reoperation after the Ross procedure in a Russian adult population: A single-center experience. *JTCVS Open*. 2022. DOI: [10.1016/j.xjon.2022.04.026](https://doi.org/10.1016/j.xjon.2022.04.026)
8. Чернов И.И., Энгиноев С.Т., Абдулмежиджидова У.К. и др. Отдаленные результаты операции Росса у взрослых. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2023;11(2):85–92. DOI: [10.33029/2308-1198-2023-11-2-85-92](https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-2-85-92) EDN: [XETJKU](https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-2-85-92)
9. Chernov I.I., Enginiev S.T., Abdulmedzhidova U.K., Ziankou A.A., Gamzaev A.B. Long-term results of the Ross operation in adults. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2023;11(2):85–92. (In Russ.). DOI: [10.33029/2308-1198-2023-11-2-85-92](https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-2-85-92) EDN: [XETJKU](https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-2-85-92)
10. Mack M.J., Leon M.B., Thourani V.H., et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:1695–1705. DOI: [10.1056/NEJMoa1814052](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052)
11. El-Hamamsy I., Toyoda N., Itagaki S., 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](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.057)
12. Gofus J., Fila P., Drabkova S., et al. Ross procedure provides survival benefit over mechanical valve in adults: a propensity-matched nationwide analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2022;61:1357–1365. DOI: [10.1093/ejcts/ezac013](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezac013)
13. Reece T.B., Welke K.F., O'Brien S., et al. Rethinking the ross procedure in adults. *Ann. Thorac. Surg.* 2014;97:175–181. DOI: [10.1016/j.athoracsur.2013.07.036](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.07.036)
14. Bilkhu R., Jahangiri M., Otto C.M. Patient-prosthesis mismatch following aortic valve replacement. *Heart*. 2019;105(Suppl.2):s28–s33. DOI: [10.1136/heartjnl-2018-313515](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313515)
15. Sá M.P., Jacquemyn X., Van den Eynde J., et al. Impact of prosthesis-patient mismatch after surgical aortic valve replacement: systematic review and meta-analysis of reconstructed time-to-event data of 122 989 patients with 592 952 patient-years. *J. Am. Heart Assoc.* 2024;13:e033176. DOI: [10.1161/JAHA.123.033176](https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033176)
16. Etnel J.R.G., Grashuis P., Huygens S.A., et al. The Ross Procedure: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Microsimulation. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2018;11:e004748. DOI: [10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004748](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004748)
17. Andreas M., Wiedemann D., Seebacher G., et al. The Ross procedure offers excellent survival compared with mechanical aortic valve replacement in a real-world setting. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014;46(3):409–413; discussion 413–414. DOI: [10.1093/ejcts/ezt663](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt663)
18. Mastrobuoni S., de Kerchove L., Solari S., et al. The Ross procedure in young adults: over 20 years of experience in our Institution. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016;49:507–513. DOI: [10.1093/ejcts/ezv053](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv053)

Информация о вкладе авторов

Энгиноев С.Т. – разработка дизайна статьи, написании статьи, статистическая обработка, участие в операциях; Чернов И.И. – разработка дизайна статьи, исправление статьи, участие в операциях; Зеньков А.А. – исправление статьи, участие в операциях; Рашидова Т.К. – обработка данных, написание статьи; Умаханова А.М.-С. – обработка данных, отдаленный мониторинг пациентов, заполнение базы данных; Алероев Д.Б. – обработка данных, отдаленный мониторинг пациентов, заполнение базы данных; Колесников В.Н. – разработка дизайна статьи, исправление статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Энгиноев Сослан Тайсумович, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, ФЦССХ Минздрава России (Астрахань); доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО, Астраханский ГМУ, Астрахань, Россия, e-mail: surgery-89@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8376-3104>.

Чернов Игорь Иванович, д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи, врач-сердечно-сосудистый хирург, ФЦССХ Минздрава России (Астрахань), e-mail: cherigor59@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9924-5125>.

Зеньков Александр Александрович, д-р мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 1, врач-сердечно-сосудистый хирург, ФЦССХ Минздрава России (Астрахань); заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, ФПО, Астраханский ГМУ, Астрахань, Россия, e-mail: zenkov_al@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7119-2340>.

Рашидова Тамара Кулумбековна, врач УЗИ, ФЦССХ Минздрава России (Астрахань), e-mail: rash.toma@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6857-0830>.

Умахановна Аминат Мухмад-Салиховна, клинический ординатор, кафедра сердечно-сосудистой хирургии, ФПО, Астраханский ГМУ, Астрахань, Россия, e-mail: amina.dukaeva@bk.ru; <http://orcid.org/0009-0003-1797-3298>.

Алероев Дени Батрудинович, студент, КГБУ, Нальчик, Россия, e-mail: denialeroev4@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0001-6464-3609>.

Колесников Владимир Николаевич, канд. мед. наук, главный врач, врач-сердечно-сосудистый хирург, ФЦССХ Минздрава России (Астрахань); Астраханский ГМУ, Астрахань, Россия, e-mail: vladkol126@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0003-0637-1427>.

Поступила 04.04.2025;
рецензия получена 26.06.2026;
принята к публикации 30.07.2026.

Information on author contributions

Enginoyev S.T. – study design, manuscript writing, statistical analysis, participation in surgeries; Chernov I.I. – study design, manuscript editing, participation in surgeries; Ziankou A.A. – manuscript editing, participation in surgeries; Rashidova T.K. – data processing, manuscript writing; Umahanova A.M.-S. – data processing, remote patient monitoring, database management. Aleroev D.B. – data processing, remote patient monitoring, database management. Kolesnikov V.N. – study design, manuscript editing.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Soslan T. Enginoyev, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, FCCVS (Astrakhan); Associate Professor, Cardiovascular Surgery Department, Faculty of Postgraduate Education, Astrakhan SMU, Astrakhan, Russia, e-mail: surgery-89@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8376-3104>.

Igor I. Chernov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care, Cardiovascular Surgeon, FCCVS (Astrakhan), e-mail: cherigor59@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9924-5125>.

Alexandr A. Zinkou, Dr. Sci. (Med.), Head of the Cardiac Surgery Department No. 1, FCCVS (Astrakhan); Head of Cardiovascular Surgery Department, Faculty of Postgraduate Education, Cardiovascular Surgeon, Astrakhan SMU, Astrakhan, Russia, e-mail: zenkov_al@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7119-2340>.

Tamara K. Rashidova, Ultrasound Specialist, FCCVS (Astrakhan), e-mail: rash.toma@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6857-0830>.

Aminat M-S. Umakhanova, Clinical Resident, Cardiovascular Surgery Department, Faculty of Postgraduate Education, Astrakhan SMU, Astrakhan, Russia, e-mail: amina.dukaeva@bk.ru; <http://orcid.org/0009-0003-1797-3298>.

Deni B. Aleroev, Student, H.M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia, e-mail: denialeroev4@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0001-6464-3609>.

Vladimir N. Kolesnikov, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Cardiovascular Surgeon, FCCVS, Astrakhan SMU, Astrakhan, Russia, e-mail: vladkol126@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0003-0637-1427>.

Received 04.04.2025;
review received 26.06.2026;
accepted for publication 30.07.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-114-121>
УДК 616.126.52+616.132.13]-089.844-77

Сравнение непосредственных результатов неокуспидализации по методике Озаки и имплантации механического протеза у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и расширением восходящей аорты

Базылев В.В., Воеводин А.Б., Потопальский И.Д., Карнахин В.А.,
Мартынов А.А., Зарипов Х.Г.

ФБГУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пенза), (ФЦССХ Минздрава России (Пенза)), 440071, Российская Федерация, Пенза, ул. Стасова, 6

Аннотация

Введение. Современные достижения в области реконструктивной хирургии двустворчатого аортального клапана (ДАК), несмотря на свою значимость, имеют существенные ограничения в применении. В качестве альтернативного подхода к коррекции патологии ДАК рассматривается методика неокуспидализации с применением аутоперикарда по методике Озаки. До 50% пациентов с ДАК имеют ассоциированную аортопатию, которая может вовлекать проксимальный отдел аорты и среднюю порцию восходящей аорты. В данной статье мы проводим сравнительный анализ результатов неокуспидализации по Озаки и имплантации механического протеза у пациентов с ДАК при сочетанном протезировании восходящей аорты.

Цель исследования: сравнить непосредственные результаты неокуспидализации по Озаки и имплантации механического протеза у пациентов с ДАК при сочетанном протезировании восходящей аорты.

Материал и методы. В исследование включены 137 пациентов, оперированных в клинике в период с января 2017 г. по январь 2025 г. Выполнено ретроспективное обсервационное сравнение результатов хирургического лечения двух групп пациентов: группа 1 – исследуемая, которую составили 63 пациента, перенесшие неокуспидализацию по методике Озаки в сочетании с протезированием восходящего отдела аорты; группа 2 – контрольная, в нее вошли 74 участника, которым выполнялось протезирование аортального клапана (ПАК) механическим протезом и протезирование восходящего отдела аорты.

Результаты. Получена статистически значимая разница по данным послеоперационной эхокардиографии: площадь эффективного отверстия в группе 1 составила $4,7 \pm 1,1$ против $2,3 \pm 0,4$ в группе 2 ($p = 0,04$). Средний градиент – $4,5 \pm 2,1$ в группе 1, $10,6 \pm 2,2$ – в группе 2 ($p = 0,04$). Максимальный градиент – $9,5 \pm 2,8$ и $17,6 \pm 2,9$ в группах 1 и 2 соответственно ($p = 0,04$). Госпитальная летальность и частота развития послеоперационных осложнений значимо не отличались в двух группах.

Заключение. На госпитальном этапе не получено статистически значимых различий при сравнении интраоперационных характеристик и осложнений раннего послеоперационного периода, однако в исследуемой группе получены достоверно лучшие гемодинамические показатели на АК.

Ключевые слова:	двустворчатый аортальный клапан; процедура Озаки; восходящая аорта.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено локальным этическим комитетом, заседание № 140 от 17.07.2025 г.
Для цитирования:	Базылев В.В., Воеводин А.Б., Потопальский И.Д., Карнахин В.А., Мартынов А.А., Зарипов Х.Г. Сравнение непосредственных результатов неокуспидализации по методике Озаки и имплантации механического протеза у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и расширением восходящей аорты. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):114–121. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-114-121

Потопальский Иван Дмитриевич, potopalskiy.i@gmail.com.

© Базылев В. В., Воеводин А. Б., Потопальский И. Д., Карнахин В. А., Мартынов А. А., Зарипов Х. Г., 2026

Comparison of immediate results of Ozaki neocuspidization and mechanical prosthesis implantation in patients with bicuspid aortic valve and ascending aorta dilatation

Bazylev V.V., Voevodin A.B., Potopalskiy I.D., Karnakhin V.A., Martynov A.A., Zaripov H.G.

The Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation (Penza)
(Federal Center for Cardiovascular Surgery (Penza)), 6, Stasova str., Penza, 440071, Russian Federation

Abstract

Introduction. Modern advances in bicuspid aortic valve (BAV) reconstructive surgery, despite their significance, have significant limitations. Neocuspidization using autologous pericardium (Ozaki technique) is considered as an alternative approach to correcting BAV pathology. Up to 50% of patients with BAV have associated aortopathy, which can involve the proximal aorta and mid-portion of the ascending aorta. In this article, we present a comparative analysis of the results of Ozaki neocuspidization and mechanical prosthesis implantation in patients with bicuspid aortic valves and concomitant ascending aortic valve replacement (AVR).

Aim: To compare the immediate outcomes of Ozaki neocuspidization and mechanical prosthesis implantation in patients with bicuspid aortic valves and concomitant ascending aortic valve replacement.

Material and Methods. The study included 137 patients who underwent surgery at the clinic between January 2017 and January 2025. A retrospective observational comparison of surgical outcomes of two groups was performed: Group 1 – the study group, consisting of 63 patients who underwent neocuspidization using the Ozaki technique combined with ascending aortic replacement; Group 2 – the control group, consisting of 74 participants who underwent AVR with a mechanical prosthesis and ascending aortic replacement.

Results. A statistically significant difference was observed based on postoperative ultrasound data: the effective orifice area in Group 1 was 4.7 ± 1.1 versus 2.3 ± 0.4 in Group 2 ($p = 0.04$). The mean gradient was 4.5 ± 2.1 in Group 1 and 10.6 ± 2.2 in Group 2 ($p = 0.04$). The maximum gradient was 9.5 ± 2.8 and 17.6 ± 2.9 in Groups 1 and 2, respectively ($p = 0.04$). In-hospital mortality and the incidence of postoperative complications did not differ significantly between the two groups.

Conclusion. No statistically significant differences were observed in in-hospital comparisons of intraoperative characteristics and early postoperative complications. However, significantly better hemodynamic parameters were observed in the study group.

Keywords:	bicuspid aortic valve; Ozaki procedure; ascending aorta.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	the study was approved by the Ethics Committee of The Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation (Penza) (protocol No. 140 from 17.07.2025).
For citation:	Bazylev V.V., Voevodin A.B., Potopalskiy I.D., Karnakhin V.A., Martynov A.A., Zaripov H.G. Comparison of immediate results of Ozaki neocuspidization and mechanical prosthesis implantation in patients with bicuspid aortic valve and ascending aorta dilatation. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):114–121. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-114-121

Введение

Двустворчатый аортальный клапан (ДАК) является наиболее распространенной врожденной аномалией сердца, встречающейся, по данным популяционных исследований, у 0,5–0,77% населения. Его формирование связано с нарушением разделения эмбриональных структур полулунных клапанов на этапе внутриутробного развития. В течение длительного времени ДАК может присутствовать бессимптомно, однако по мере взросления пациента порок может манифестировать прогрессирующим стенозом, недостаточностью клапана, а также со-

путствующей аортопатией [1]. Проблема хирургического лечения патологии аортального клапана (АК) сохраняет свою актуальность несмотря на то, что первая в России открытая аортальная комиссуротомия была выполнена академиком Е.Н. Мешалкиным более полувека назад [2].

Среди современных методов коррекции пороков АК важное место занимает неокуспидализация по методике Озаки с применением аутоперикарда, обработанного глутаральдегидом [3]. Данная процедура демонстрирует отличные гемодинамические показатели как в краткосрочном, так и в отдаленном периоде у пациентов с

трехстворчатым аортальным клапаном (ТАК). Однако до настоящего времени остается открытым вопрос о долгосрочных результатах применения данной методики у пациентов с ДАК, особенно в условиях сочетанной аортотомии. Известно, что до 50% пациентов с ДАК имеют сопутствующее расширение как проксимального отдела аорты, так и среднюю порцию восходящей аорты [4, 5]. У данной категории больных наблюдается ремоделирование стенки аорты, связанное с нарушением гемодинамики и генетическими факторами (мутации в генах NOTCH1, GATA5, SMAD6). В доступной литературе недостаточно данных о результатах процедуры Озаки у пациентов с ДАК в сочетании с коррекцией патологии восходящего отдела аорты и оценкой динамики изменения размеров корня аорты при исходном умеренном расширении синусов Вальсальвы. Настоящее исследование представляет сравнительный анализ непосредственных результатов двух хирургических стратегий в однородной группе пациентов с ДАК и расширением восходящего отдела аорты.

Цель исследования: сравнить непосредственные результаты неокуспидализации по методике Озаки и имплантации механического протеза у пациентов с ДАК при сочетанном протезировании восходящей аорты по поводу расширения или аневризмы.

Материал и методы

В исследование включены 137 пациентов, оперированных в клинике в период с января 2017 по январь 2025 гг. Всем пациентам выполнена коррекция порока ДАК путем неокуспидализации по методике Озаки (исследуемая группа) или протезирование аортального клапана (ПАК) механическим протезом (контрольная группа) в сочетании с протезированием восходящего отдела аорты. Выбор стратегии хирургического лечения осуществлялся в ходе междисциплинарного обсуждения сердечной команды с учетом индивидуальных пожеланий пациента. В рамках консультации пациентам предоставлялись все доступные в нашем центре методики коррекции порока сердца: протезирование механическим или биологическим протезом, транскатетерная имплантация аортального клапана (TAVI) и неокуспидализация по Озаки. Каждому варианту сопутствовала детальная информация о технических особенностях, показаниях, потенциальных рисках и долгосрочных прогнозах. Выполнено ретроспективное наблюдательное сравнение результатов хирургического лечения двух групп.

Критериями включения в исследование являлся требующий хирургической коррекции дегенеративный порок АК (средний градиент на АК > 40 мм рт. ст., площадь эффективного отверстия < 1,5 см²) и расширение восходящего отдела аорты более 45 мм.

Критериями исключения были преобладающая аортальная регургитация, кардиохирургические вмешательства в анамнезе, имплантация биологического протеза АК, необходимость сочетанного протезирования митрального и/или трикуспидального клапанов, отказ пациента от участия в исследовании.

В исследуемую группу (группа 1) вошли 63 пациента, перенесшие неокуспидализацию по методике Озаки в сочетании с протезированием восходящего отдела аорты. Контрольную группу (группа 2) составили 74 участника, которым выполнялось ПАК механическим протезом (МедИнж ST – полнопроточный) и протезирование восходящего отдела аорты.

Оценку морфологии ДАК выполняли интраоперационно по данным чреспищеводной эхокардиографии. Ультразвуковое обследование проводили по стандартному протоколу эхокардиографического исследования в соответствии с рекомендациями Комитета по номенклатуре и стандартизации двумерной эхокардиографии и доплеровских исследований при Американской ассоциации по эхокардиографии [6].

В исследуемой группе у 6 пациентов (9,5%) наблюдался истинно двустворчатый АК без шва (тип 0 по классификации Sievers), в контрольной группе у 9 пациентов (12,2%) регистрировался истинно двустворчатый АК. У остальных пациентов идентифицирован ДАК 1-го типа по классификации Sievers (наличие одного шва) [7].

Особенности оперативного вмешательства

Все операции проводили в условиях искусственного кровообращения (ИК) и нормотермии. Доступ к сердцу выполняли путем срединной стернотомии. Во всех случаях использовали тепловую кровяную кардиоплегию. Интраоперационно выполняли чреспищеводную эхокардиографию для оценки морфологии АК. Использовали ультразвуковые диагностические системы «Vivid 9», «Vivid 7 Dimension», «Vivid 7 Pro» (General Electric, США). После стернотомии выделяли аутоперикард, который в дальнейшем подвергали специальной обработке по оригинальной методике Озаки (фиксация в 0,6% растворе глутаральдегида в течение 10 мин с последующим тщательным отмыванием физиологическим раствором). После иссечения нативных створок АК и декальцинации измеряли межкомиссуральные расстояния с помощью шаблонов Озаки. Выкроенные аутоперикардальные створки имплантировали по линии фиброзного кольца АК непрерывным швом с фиксацией комиссур П-образными швами на внешних тефлоновых прокладках.

При выполнении процедуры неокуспидализации АК по методике Озаки у пациентов с ДАК этапы хирургического доступа, подготовки аутоперикарда, подключения ИК, кардиоплегии и доступа к АК выполняли так же, как и при ТАК. После иссечения створок и декальцинации фиброзного кольца необходимо определить взаимное расположение комиссур. В случаях, когда комиссур было три, но расстояния между ними различались более чем на 2 мм (что наблюдается при наличии двух спаянных створок), выполняли формирование дислоцированных неокомиссур для достижения равных размеров неостворок. При истинно двустворчатом клапане (тип 0) формировали две неокомиссуры, при этом линию шва неостворок частично фиксировали к стенке синуса Вальсальвы, а не к фиброзному кольцу. Данный технический прием позволял добиться оптимальной гемодинамики.

В контрольной группе имплантацию механического протеза осуществляли по стандартной методике, с полным иссечением створок нативного АК и тщательной декальцинацией фиброзного кольца, с использованием отдельных П-образных швов с тефлоновыми прокладками. После снятия зажима с аорты всем пациентам проводили чреспищеводное эхокардиографическое исследование. В обеих группах выполняли супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты при размере более 45 мм, что соответствует клиническим рекомендациям при сопутствующих кардиохирургических вмешательствах [8].

Остальные этапы операции проводили по общепринятой методике. В послеоперационном периоде пациен-

там исследуемой группы назначали варфарин на срок 3 мес. после операции с последующим переходом на постоянный прием ацетилсалициловой кислоты (в случае сохранения синусового ритма и отсутствия тромбоэмболических осложнений). Пациенты контрольной группы получали варфарин на постоянной основе (целевой уровень международного нормализованного отношения в обеих группах 2,0–3,0). При наличии в анамнезе недавних эндоваскулярных вмешательств (сроком до 6 мес.), перенесенного в предшествующие 12 мес. инфаркта миокарда проводили двойную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел). Всем больным через 6–12 ч после операции назначали антикоагулянтную терапию в виде введения низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе в течение первых 3 сут после операции.

Оценку результатов осуществляли в период госпитализации. Первичная конечная точка – оценка больших сердечно-сосудистых событий (летальность, частота развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта (МИ)). Вторичная конечная точка – гемодинамические показатели на АК после операции (средний и максимальный градиенты, площадь эффективного отверстия, наличие регургитации на АК) по данным эхокардиографии.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью программы IBM® SPSS® STATISTICS Version 27 (21.0.0.0). Для проверки нор-

мальности распределения количественных показателей применяли тест Колмогорова – Смирнова. Нормально распределенные количественные показатели представлены средним значением (M) и стандартным отклонением (SD), $M \pm SD$ и 95% доверительным интервалом (ДИ) для среднего, 95% ДИ среднего. Категориальные показатели описывали абсолютной частотой (n) и относительной частотой (в %) с ее 95% ДИ. В случае нормального распределения значимость различий количественных переменных в двух независимых группах определяли с помощью теста Стьюдента. Значимость различий между категориальными показателями устанавливали с помощью χ^2 -квадрат теста. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

Предоперационная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Группы были сопоставимы по основным клинко-демографическим параметрам. Наиболее частым фоновым заболеванием в обеих группах была артериальная гипертензия, которую определили у 24 (38,1%) и 28 (37,8%) пациентов соответственно. Операционный риск по EuroSCORE II не различался: $2,5 \pm 2,2$ против $3,26 \pm 1,5$ ($p = 0,77$). Гемодинамические характеристики по данным эхокардиографии до операции приведены в таблице 2.

Таблица 1. Клинко-демографическая характеристика пациентов по группам

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients by groups

Параметры	Озаки + восх. Ао, $n = 63$	95% ДИ для среднего или для относительной частоты встречаемости, %	ПАК + восх. Ао, $n = 74$	95% ДИ для среднего или для относительной частоты встречаемости, %	p
Возраст, лет	52,9±14,6	[49,2–56,5]	53,3±12,3	[50,5–56,1]	0,98
Женский пол, n	20	31,7 [21,6–44]	22	29,7 [20,5–40,9]	0,06
Ожирение 1-й ст., n	19	30,2 [20,2–42,4]	22	29,7 [20,5–40,9]	0,96
Ожирение 2-й ст., n	8	12,7 [5,7–24,2]	10	13,5 [7,5–23,1]	0,88
Ожирение 3-й ст., n	5	7,9 [3,4–17,3]	6	8,1 [3,7–16,6]	0,97
Класс ХСН по NYHA					
I, n	9	14,3 [7,7–25]	11	14,9 [8,5–24,7]	0,92
II, n	28	44,4 [32,8–56,6]	32	43,2 [32,6–54,6]	0,88
III, n	16	25,4 [16,3–37,3]	19	25,7 [17,1–36,6]	0,97
ХОБЛ, n	9	14,3 [7,7–25]	12	16,2 [9,5–26,2]	0,75
СД, n	10	15,9 [8,9–26,8]	12	16,2 [9,5–26,2]	0,96
ГБ, n	24	38,1 [27,1–50,4]	28	37,8 [27,6–49,2]	0,97
Мультифокальный атеросклероз, n	8	12,7 [6,6–23,1]	9	12,1 [6,5–21,5]	0,92
ХБП, n	9	14,3 [7,7–25]	9	12,1 [6,5–21,5]	0,71
Euroscore II, %	2,5±2,2	[1,9–3]	3,26±1,5	[2,9–3,6]	0,77

Примечание: ПАК – протезирование аортального клапана, восх. Ао – восходящая аорта, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СД – сахарный диабет, ГБ – гипертоническая болезнь, ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 2. Показатели эхокардиографии до оперативного лечения

Table 2. Echocardiographic parameters before surgery

Параметры	Озаки + восх. Ао, $n = 63$	95% ДИ для среднего	ПАК + восх. Ао, $n = 74$	95% ДИ для среднего	p
Площадь отверстия АК, см ²	0,9±0,4	[0,8–1]	0,9±0,3	[0,8–0,97]	1
Средний градиент, мм рт. ст.	46±8	[43,9–48]	43±10	[40,7–45,3]	0,81
Максимальный градиент, мм рт. ст.	79±35,2	[70,1–87,8]	67±19,3	[62,5–71,5]	0,76
Фракция выброса ЛЖ, %	59,5±9,7	[57,1–61,9]	59,2±12,1	[56,4–62]	0,98
Диаметр синусов Вальсальвы, мм	38,4±5,4	[37–39,7]	39,6±4,3	[38,6–40,6]	0,86
Диаметр восходящего отдела аорты, мм	47,5±6,2	[45,9–49]	49±4,3	[48–49,9]	0,8
Фиброзное кольцо АК, мм	25,5±3,4	[24,5–26,4]	26,8±2,7	[26,1–27,4]	0,76

Примечание: ПАК – протезирование аортального клапана, ЛЖ – левый желудочек, АК – аортальный клапан.

Статистически значимой разницы по основным гемодинамическим характеристикам на АК не получено, однако обращало на себя внимание наличие умеренного расширения синусов Вальсальвы в обеих группах: $38,4 \pm 5,4$ и $39,6 \pm 4,3$ мм соответственно ($p = 0,86$).

Интраоперационная характеристика и показатели раннего послеоперационного периода представлены в таблице 3.

Интраоперационные характеристики и показатели раннего послеоперационного периода не различались между группами. Время операции составило $190,2 \pm 58,4$ мин в группе «Озаки + восх. Ао» против 170 ± 60 мин в контрольной группе ($p = 0,8$); длительность ИК – $115 \pm 30,7$ против $102,7 \pm 33,5$ мин, $p = 0,79$; время ишемии миокарда – $95 \pm 24,5$ против $74 \pm 24,2$ мин ($p = 0,54$). Длительность ИВЛ, пребывание в ОРИТ и общий койко-день также были сопоставимы.

Таблица 3. Интраоперационные характеристики и показатели раннего послеоперационного периода

Table 3. Intraoperative characteristics and early postoperative period indicators

Параметры	Озаки + восх. Ао, $n = 63$	95% ДИ для среднего	ПАК + восх. Ао, $n = 74$	95% ДИ для среднего	p
Время операции, мин	$190,2 \pm 58,4$	[175,5–204,9]	170 ± 60	[156–183,9]	0,8
ИК, мин	$115 \pm 30,7$	[107,3–122,7]	$102,7 \pm 33,5$	[94,9–110,5]	0,79
Ишемия миокарда, мин	$95 \pm 24,5$	[88,8–101,2]	$74 \pm 24,2$	[68,4–79,6]	0,54
Длительность ИВЛ, ч	$9,6 \pm 3,5$	[8,7–10,5]	$5,3 \pm 4,2$	[4,3–6,3]	0,43
Койко-день в ОРИТ	$2,1 \pm 2,2$	[1,5–2,7]	$2,3 \pm 4,5$	[1,3–3,3]	0,97
Общий койко-день после операции	$8,3 \pm 5,5$	[6,9–9,7]	$8,4 \pm 6$	[7–9,8]	0,99

Примечание: ПАК – протезирование аортального клапана, ИК – искусственное кровообращение, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Получена статистически значимая разница по данным послеоперационной эхокардиографии в пользу группы «Озаки + восх. Ао»: площадь эффективного отверстия составила $4,7 \pm 1,1$ см² в группе «Озаки + восх. Ао» против $2,3 \pm 0,4$ см² в контрольной группе ($p = 0,04$). Средний градиент на АК был в среднем ниже в группе «Озаки + восх. Ао»: $4,5 \pm 2,1$ против $10,6 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p = 0,04$). Максимальный градиент также был значимо ниже $9,5 \pm 2,8$ и $17,6 \pm 2,9$ мм рт. ст. в группах 1 и 2 соответ-

ственно ($p = 0,04$). Аортальная регургитация в раннем послеоперационном периоде была минимальной в обеих группах (не более 1-й степени), статистически значимых различий не установлено. По остальным гемодинамическим параметрам на АК не выявлено статистических различий в исследуемых группах (табл. 4). В группе «ПАК + восх. Ао» имплантировано 17 протезов 23-го размера (23%), 28 протезов 25-го размера (37,8%), 29 протезов 27-го размера (39,2%).

Таблица 4. Показатели эхокардиографии после оперативного лечения

Table 4. Echocardiographic parameters after surgery

Параметры	Озаки + восх. Ао, $n = 63$	95% ДИ для среднего	ПАК + восх. Ао, $n = 74$	95% ДИ для среднего	p
Площадь отверстия, см ²	$4,7 \pm 1,1$	[4,4–5]	$2,3 \pm 0,4$	[2,2–2,4]	0,04
Средний градиент, мм рт. ст.	$4,5 \pm 2,1$	[3,9–5]	$10,6 \pm 2,2$	[10–11,1]	0,04
Максимальный градиент, мм рт. ст.	$9,5 \pm 2,8$	[8,8–10,2]	$17,6 \pm 2,9$	[16,9–18,3]	0,04
Фракция выброса ЛЖ, %	$57,2 \pm 10,3$	[54,6–59,8]	$57,6 \pm 10,5$	[55,2–60]	0,97
Диаметр синусов Вальсальвы, мм	$32,8 \pm 4,2$	[31,7–33,8]	$35,8 \pm 4,1$	[34,8–36,7]	0,61

Госпитальная летальность среди исследуемых больных статистически значимо не различалась: в группе 1 – 1 случай (1,6%), во группе 2 – 2 случая (2,7%) $p = 0,65$. В группе «Озаки + восх. Ао» летальный исход был связан с развитием инфаркта миокарда вследствие тромбоза ствола левой коронарной артерии на 7-е сут после операции. В группе «ПАК + восх. Ао» смерть одного из пациентов наступила от экстракардиальных причин на 5-е сут после операции, второй пациент скончался на 15-е сут после операции на фоне прогрессирующей полиорганной

недостаточности вследствие развития диастолической дисфункции. По частоте послеоперационных осложнений значимых различий также не зарегистрировано: рестернотомия по поводу кровотечения в исследуемой группе – 1 (1,6%), в контрольной группе – 2 (2,7%), $p = 0,65$. Имплантация постоянного электрокардиостимулятора потребовалась трем (4,7%) пациентам в группе «Озаки + восх. Ао», пяти (6,7%) пациентам в контрольной группе ($p = 0,62$). Инсультов и раневых осложнений не было зарегистрировано ни в одной из групп (табл. 5).

Таблица 5. Осложнения, связанные с процедурой в период госпитализации

Table 5. Complications associated with the procedure during hospitalization

Параметры	Озаки + восх. Ао, $n = 63$	95% ДИ для относительной частоты встречаемости (в %)	ПАК + восх. Ао, $n = 74$	95% ДИ для относительной частоты встречаемости (в %)	p
Летальный исход	1	1,6 [0,4–10,7]	2	2,7 [0,8–10,4]	0,65
Инфаркт миокарда	1	1,6 [0,4–10,7]	2	2,7 [0,8–10,4]	0,65
Кровотечение	1	1,6 [0,4–10,7]	2	2,7 [0,8–10,4]	0,65
Имплантация постоянного электрокардиостимулятора	3	4,7 [0,4–10,7]	5	6,7 [1,6–12,5]	0,62

Обсуждение

Аневризма восходящего отдела аорты в сочетании со стенозом АК, будь он бicuspidальной или tricuspidальной конфигурации, представляет собой серьезное и сложное заболевание, требующее тщательного планирования хирургического вмешательства. Выбор зависит от многих факторов и включает оценку рисков и преимуществ каждой процедуры. Важны возможные хирургические осложнения, долгосрочные исходы и качество жизни после операции. До сих пор выбор адекватного объема оперативного вмешательства у пациентов с аневризмой восходящей аорты в сочетании со стенозом ДАК и ТАК признается актуальной проблемой.

ДАК чаще состоит из 2 створок разного размера. Большая створка имеет центральный шов или гребень, который является результатом слияния аномальных створок. Морфологические варианты двустворчатого клапана различаются в зависимости от того, какие створки спаиваются, при этом наиболее распространенный тип подразумевает слияние правой и левой коронарных створок. В редких случаях створки симметричны или шов отсутствует (истинно двустворчатый клапан). Факт того, что АК и восходящий отдел аорты имеют общее эмбриональное происхождение определяет специфику терапевтического подхода к лечению таких пациентов. Опубликованные исследования подтверждают, что наличие ДАК само по себе способно оказывать негативное воздействие на состояние стенки восходящего отдела аорты и синусов Вальсальвы. Нарушенная гемодинамика, вызванная аномальным строением клапана, создает неблагоприятные условия кровотока, которые могут провоцировать расширение стенки аорты и ее диссекцию [9].

Неокуспидализация по методике Озаки в сочетании с протезированием восходящего отдела аорты представляет собой перспективный хирургический подход, демонстрирующий высокую эффективность в определенных клинических ситуациях. Данная процедура может быть применена пациентам, которым противопоказан длительный прием антикоагулянтной терапии (варфарина), больным с узким фиброзным кольцом АК, а также женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность [10, 11]. К существенным преимуществам предложенной методики относятся отличные гемодинамические характеристики, структурная адаптация сердца, высокий уровень свободы от реопераций [12, 13]. В нашем исследовании площадь эффективного отверстия в группе Озаки вдвое превышала таковую в контрольной группе (4,7 против 2,3 см²), что теоретически снижает риск протез-пациентного несоответствия и улучшает регресс гипертрофии ЛЖ в отдаленном периоде.

Козлов Б.Н. и соавт. в своем исследовании сочетанного протезирования АК и восходящего отдела аорты пришли к выводу, что такая методика сокращает длительность операции и объем хирургического вмешательства в сравнении с протезированием корня аорты [14]. Ограничение вмешательства потенциально снижает риски, связанные с операцией (кровопотеря, осложнения, связанные с ИК, общее время восстановления после операции). Однако в группе пациентов с ДАК отмечалось увеличение размеров корня аорты, но соответствие критериям аневризмы корня аорты не было достигнуто ни у одного из исследуемых пациентов. Vendramin I., et al. в своей публикации также отмечают обратное ремоделирование корня аорты у пациентов с ДАК [15]. Одной из гипотез, объясняющих

стабилизацию синусов Вальсальвы, является концепция нормализации гемодинамической нагрузки на стенки аорты после протезирования АК. При наличии патологии ДАК, особенно при его стенозе, характер кровотока претерпевает существенные изменения, становясь турбулентным. Турбулентный кровоток создает повышенное динамическое давление на стенки аорты, что может инициировать их деформацию и последующее расширение. Таким образом, восстановление нормальной гемодинамики после протезирования АК способствует снижению патологической нагрузки на стенки аорты, что может приводить к стабилизации или обратному ремоделированию ее размеров в послеоперационном периоде [16].

Процедура Озаки с перемещением комиссур путем трикуспидализации у пациентов с ДАК технически более сложна. Согласно публикации Shinya Unai и Shigeyuki Ozaki, кривая обучения занимает около 300 операций, после чего значительно снижается частота развития осложнений как в госпитальном, так и в отдаленном периодах [17]. В частности, снижается риск развития аортальной регургитации. В представленном исследовании после замены ДАК недостаточность на АК отмечена чаще, но градиенты ниже по сравнению с группой пациентов с ТАК. В нашем центре опыт выполнения процедуры Озаки значительно превышает 300 вмешательств, что, вероятно, объясняет низкую частоту несостоятельности неостворок в исследуемой группе и низкий процент послеоперационных осложнений.

Результаты процедуры Озаки в сочетании с протезированием восходящей аорты являются многообещающими и сопоставимы с показателями хорошо изученной методики традиционного ПАК в сочетании с протезированием восходящей аорты [18]. Эти данные подтверждают эффективность и безопасность процедуры Озаки, даже учитывая важную кривую обучения. К ограничениям исследования относится ретроспективный дизайн, относительно небольшой размер выборки (особенно в подгруппах по типам Sievers), что ограничивает возможность выполнения многофакторного регрессионного анализа. Одноцентровый характер исследования может ограничивать генерализуемость результатов. Для подтверждения полученных выводов необходимы более крупные многоцентровые исследования с длительным периодом наблюдения.

Несмотря на указанные ограничения, наше исследование демонстрирует, что вариант неокуспидализации по методике Озаки в сочетании с протезированием восходящего отдела аорты представляет собой обоснованную альтернативу протезированию механическим протезом и связан с лучшими гемодинамическими характеристиками. Эти данные могут служить основой для расширения показаний к реконструктивным вмешательствам у молодых пациентов, активных лиц и женщин репродуктивного возраста.

Заключение

1. На госпитальном этапе не получено статистически значимых различий между группами при сравнении интраоперационных характеристик (время операции, ИК, ишемия миокарда), частоте летальных исходов (1,6 против 2,7%, $p = 0,65$) инфаркту миокарда (1,6 против 2,7%, $p = 0,65$), рестернотомиям (1,6 против 2,7%, $p = 0,65$) и имплантации постоянного электрокардиостимулятора (4,7 против 6,7%, $p = 0,62$).

2. В исследуемой группе получены значимо лучшие гемодинамические показатели на АК: площадь эффективного отверстия ($4,7 \pm 1,1$ против $2,3 \pm 0,4$ см², $p = 0,04$), средний градиент ($4,5 \pm 2,1$ против $10,6 \pm 2,2$ мм рт. ст., $p = 0,04$), максимальный градиент ($9,5 \pm 2,8$ против $17,6 \pm 2,9$ мм рт. ст., $p = 0,04$).

Полученные данные свидетельствуют о лучшем ге-

модинамическом профиле неокуспидализации в раннем послеоперационном периоде и потенциально о более благоприятной отдаленной выживаемости без сердечно-сосудистых событий.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Ehrlich T., de Kerchove L., Vojacek J., et al. State-of-the art bicuspid aortic valve repair in 2020. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020;63(4):457–464. DOI: [10.1016/j.pcad.2020.04.010](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.010)
2. Караськов А.М., Чернявский А.М., Порханов В.А. и др. Реконструктивная хирургия корня аорты. Новосибирск: Гео; 2006:255. ISBN: 5-9747-0024-4
Karaskov A.M., Chernyavskiy A.M., Porkhanov V.A., et al. Reconstructive surgery of the aortic root. Novosibirsk: Geo; 2006:255. (In Russ.). ISBN: 5-9747-0024-4
3. Lansakara M., Unai S., Ozaki S. Ozaki procedure-re-construction of aortic valve leaflets using autologous pericardial tissue: a review. *Indian J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2023;39(Suppl 2):260–269. DOI: [10.1007/s12055-023-01635-z](https://doi.org/10.1007/s12055-023-01635-z)
4. Ziganshin B.A., Eleftheriades J.A. Guilt by association: a paradigm for detection of silent aortic disease. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2016;5(3):174–87. DOI: [10.21037/acs.2016.05.13](https://doi.org/10.21037/acs.2016.05.13)
5. Biner S., Rafique A.M., Ray I., et al. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53:2288–2295. DOI: [10.1016/j.jacc.2009.03.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.027)
6. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiogr.* 2006;7(2):79–108. DOI: [10.1016/j.euje.2005.12.014](https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.12.014)
7. Sievers H.H., Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007;133(5):1226–1233. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2007.01.039](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.01.039)
8. Клинические рекомендации. Аневризмы грудной и торакоабдоминальной аорты. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2025;18(4):493–567. DOI: [10.17116/kardio202518041493](https://doi.org/10.17116/kardio202518041493) EDN: [GJLSDH](https://www.edn.ru/GJLSDH)
Clinical guidelines. Aneurysms of the thoracic and thoracoabdominal aorta. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2025;18(4):493–567. (In Russ.). DOI: [10.17116/kardio202518041493](https://doi.org/10.17116/kardio202518041493) EDN: [GJLSDH](https://www.edn.ru/GJLSDH)
9. Гавриленков В.И., Хубулава Г.Г., Павлов М.В. Бикуспидальная аортотопия: классификация, техника и непосредственные результаты вмешательств на аортальном клапане и проксимальной аорте. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2024;66(1):43–54. DOI: [10.24022/0236-2791-2024-66-1-43-54](https://doi.org/10.24022/0236-2791-2024-66-1-43-54) EDN: [CGBRAT](https://www.edn.ru/CGBRAT)
Gavrilencov V.I., Khubulava G.G., Pavlov M.V. Bicuspid aortopathy: classification, technique and immediate results of interventions on the aortic valve and proximal aorta. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2024;66(1):43–54. (In Russ.). DOI: [10.24022/0236-2791-2024-66-1-43-54](https://doi.org/10.24022/0236-2791-2024-66-1-43-54) EDN: [CGBRAT](https://www.edn.ru/CGBRAT)
10. Базылев В.В., Россейкин Е.В., Бабуков Р.М., Микуляк А.И., Бартош Ф.Л., Сластин Я.С. Сравнение ближайших и среднесрочных результатов у пациентов с узким корнем аорты после протезирования аортального клапана биологическим протезом с аннуларасширяющей пластикой корня аорты и протезированием створок аутоперикардом по методике S. Ozaki. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2019;7(1):34–43. DOI: [10.24411/2308-1198-2019-11005](https://doi.org/10.24411/2308-1198-2019-11005) EDN: [CQGSRQ](https://www.edn.ru/CQGSRQ)
Bazylev V.V., Rosseykin E.V., Babukov R.M., Mikulyak A.I., Bartosh F.L., Slastin Ya.S. Comparison of early and mid-term results in patients with a narrow aortic root after aortic valve replacement with a biological prosthesis with annulo-enlarging plasty of the aortic root and aortic leaflet replacement with autopericardium using the S. Ozaki technique. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2019;7(1):34–43. (In Russ.). DOI: [10.24411/2308-1198-2019-11005](https://doi.org/10.24411/2308-1198-2019-11005) EDN: [CQGSRQ](https://www.edn.ru/CQGSRQ)
11. Koechlin L., Eckstein F. S. Aortic Valve Neocuspidization Using Autologous Pericardium (Ozaki Procedure): an Alternative to Aortic Valve Replacement in Adult Cardiac Surgery? *Current Anesthesiology Reports.* 2021;11(3):318–325. DOI: [10.1007/s40140-021-00454-5](https://doi.org/10.1007/s40140-021-00454-5)
12. Кадыралиев Б.К., Белов В.А., Марченко А.В. и др. Сравнение результатов неокуспидализации аортального клапана (операция Ozaki) с биопротезированием аортального клапана у пациентов с узким фиброзным кольцом: многоцентровое ретроспективное исследование. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2024;39(4):56–65. DOI: [10.29001/2073-8552-2024-39-4-56-65](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-56-65) EDN: [IPSXJU](https://www.edn.ru/IPSXJU)
Kadyraliev B.K., Belov V.A., Marchenko A.V., et al. Comparison of outcomes of aortic valve neocuspidization (Ozaki procedure) versus aortic valve bioprosthesis in patients with a narrow fibrous ring: a multicenter retrospective study. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2024;39(4):56–65. (In Russ.). DOI: [10.29001/2073-8552-2024-39-4-56-65](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-56-65) EDN: [IPSXJU](https://www.edn.ru/IPSXJU)
13. Россейкин Е.В., Кобзев Е.Е., Скидан В.И., Потопальский И.Д. Операция Озаки у пациента с выраженным аортальным стенозом и крайне низкой фракцией выброса левого желудочка. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(1):129–133. DOI: [10.29001/2073-8552-2021-36-1-129-133](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-129-133) EDN: [HPCFBR](https://www.edn.ru/HPCFBR)
Rosseykin E.V., Kobzev E.E., Skidan V.I., Potopalsky I.D. Ozaki procedure in a patient with severe aortic stenosis and extremely low left ventricular ejection fraction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(1):129–133. (In Russ.). DOI: [10.29001/2073-8552-2021-36-1-129-133](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-129-133) EDN: [HPCFBR](https://www.edn.ru/HPCFBR)
14. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Базарбекова Б.А., Панфилова Н.О. Сравнительный анализ изменения размеров синусов Вальсальвы в среднесрочном периоде наблюдения после протезирования восходящей аорты и бикуспидального / трикуспидального аортального клапана. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2025;40(2):53–61. DOI: [10.29001/2073-8552-2025-40-2-53-61](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-53-61) EDN: [BKUPAW](https://www.edn.ru/BKUPAW)
Kozlov B.N., Panfilov D.S., Bazarbekova B.A., Panfilova N.O. Comparative analysis of changes in Valsalva sinus dimensions in the mid-term follow-up after replacement of the ascending aorta and bicuspid/tricuspid aortic valve. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2025;40(2):53–61. (In Russ.). DOI: [10.29001/2073-8552-2025-40-2-53-61](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-53-61) EDN: [BKUPAW](https://www.edn.ru/BKUPAW)
15. Vendramin I., Meneguzzi M., Sponga S., et al. Bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysm: should an aortic root replacement be mandatory? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016;49(1):103–109. DOI: [10.1093/ejcts/ezv069](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv069)
16. Bibevski S., Ruzmetov M., Plate J.F., Scholl F.G. The impact of bicuspid aortic valve leaflet fusion morphology on the ascending aorta and on outcomes of aortic valve replacement. *Tex. Heart Inst. J.* 2023;50(2):e217831. DOI: [10.14503/THIJ-21-7831](https://doi.org/10.14503/THIJ-21-7831)
17. Unai S., Ozaki S., Johnston D.R., et al. Aortic Valve Reconstruction With Autologous Pericardium Versus a Bioprosthesis: The Ozaki Procedure in Perspective. *J. Am. Heart Assoc.* 2023;12(2):e027391. DOI: [10.1161/JAHA.122.027391](https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027391)
18. Zhang C., Butt S., Kashif H., et al. Aortic Valve Replacement and Repair With or Without Concomitant Ascending Aorta Replacement: Impact on Outcomes: A Systematic Review. *Cardiol. Rev.* 2025;33(5):407–418. DOI: [10.1097/CRD.0000000000000623](https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000623)

Информация о вкладе авторов

Базылев В.В., Воеводин А.Б. – концепция и дизайн статьи, редактирование; Потопальский И.Д., Карнахин В.А., Зарипов Х.Г. – сбор и обработка материала; Воеводин А.Б., Потопальский И.Д., Мартынов А.А. – написание текста.

Information on author contributions

Bazylev V.V., Voevodin A.B. – study design development, review and editing.; Potopalsky I.D., Karnakhin V.A., Zaripov H.G. – statistical processing, data analysis and interpretation; Voevodin A.B., Potopalsky I.D., Martynov A.A. - writing the text.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Базылев Владлен Владленович, д-р мед. наук, профессор, главный врач ФЦССХ Минздрава России, Пенза, Россия, e-mail: cardio-penza@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6089-9722>.

Воеводин Андрей Борисович, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, заведующий кардиохирургическим отделением № 2, ФЦССХ Минздрава России, Пенза, Россия, e-mail: voevodin.ab@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7078-1274>.

Потопальский Иван Дмитриевич, врач-сердечно-сосудистый хирург, ФЦССХ Минздрава России, Пенза, Россия, e-mail: potopalskiy.i@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6412-7893>.

Карнахин Вадим Александрович, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, ФЦССХ Минздрава России, Пенза, Россия, e-mail: vkhin@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0002-1815-7116>.

Мартынов Александр Александрович, врач-сердечно-сосудистый хирург, ФЦССХ Минздрава России, Пенза, Россия, e-mail: aleksmart97@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7595-6056>.

Зарипов Хошим Гуломджонович, врач-ординатор, Пензенский государственный университет, обучающийся по специальности 31.08.63 «Сердечно-сосудистая хирургия» на базе ФЦССХ Минздрава России, Пенза, Россия, e-mail: khoshim.zaripov.2000@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5433-4530>.

Поступила 12.04.2026;
рецензия получена 05.05.2026;
принята к публикации 03.07.2026.

Information about the authors

Vladlen V. Bazylev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Federal Center for Cardiovascular Surgery (Penza), Penza, Russia, e-mail: cardio-penza@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6089-9722>.

Andrey B. Voevodin, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Head of Department of Cardiac Surgery No. 2, Federal Center for Cardiovascular Surgery (Penza), Penza, Russia, e-mail: voevodin.ab@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7078-1274>.

Ivan D. Potopalskiy, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 2, Federal Center for Cardiovascular Surgery (Penza), Penza, Russia, e-mail: potopalskiy.i@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6412-7893>.

Vadim A. Karnakhin, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 2, Federal Center for Cardiovascular Surgery (Penza), Penza, Russia, e-mail: vkhin@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0002-1815-7116>.

Alexander A. Martynov, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 2, Federal Center for Cardiovascular Surgery (Penza), Russia, e-mail: aleksmart97@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7595-6056>.

Hoshim G. Zaripov, Resident Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 2, Federal Center for Cardiovascular Surgery (Penza), Penza, Russia, e-mail: khoshim.zaripov.2000@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5433-4530>.

Received 12.04.2026;
review received 05.05.2026;
accepted for publication 03.07.2026.

Амиодарон-индуцированная тиреопатия у госпитализированных пациентов: ретроспективное обсервационное исследование

Волков Е.В.^{1,2}, Чернышев Д.М.^{2,3}, Григорян С.А.³, Геллерштейн В.О.³,
Хурпашаев Н.С.¹, Пугиев Е.В.¹, Архагов К.Н.³, Недашковский Н.В.¹,
Евченко Ю.А.¹, Хубиева А.И.³, Цуруева Т.Ш.³, Эркенов М.Х.³, Шутов Ю.Е.³,
Колосова Э.Ф.³, Чекунова С.А.⁴

¹ Ставропольская краевая клиническая больница (СККБ), 355030, Российская Федерация, Ставрополь, ул. Семашко, 1

² Ставропольский государственный медицинский университет (СтГМУ), 355017, Российская Федерация, Ставрополь, ул. Мира, 310

³ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи (ГКБ СМП), 355040, Российская Федерация, Ставрополь, ул. Тухачевского, 17

⁴ Городская клиническая больница № 3 (ГКБ № 3), 355029, Российская Федерация, Ставрополь, ул. Ленина, 417

Аннотация

Обоснование. Амиодарон остается одним из наиболее эффективных антиаритмических препаратов, однако его применение сопровождается риском развития амиодарон-индуцированной тиреопатии (АИТ), включающей тиреотоксикоз и гипотиреоз. Нарушения функции щитовидной железы могут ухудшать течение сердечно-сосудистых заболеваний и влиять на госпитальный прогноз. Несмотря на наличие клинических рекомендаций, данные о реальной частоте АИТ и ее влиянии на стационарные исходы остаются ограниченными.

Цель: оценить частоту АИТ, выявить факторы, связанные с ее наличием, оценить связь тиреоидной дисфункции с кардиальными осложнениями и госпитальной летальностью.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 340 пациентов, получавших терапию амиодароном в стационаре. Оценивали возраст, пол, основной кардиологический диагноз, фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), дозу амиодарона, длительность терапии, показатели тиреоидного статуса и стационарные исходы. Наличие АИТ устанавливалось на основании зафиксированного в медицинской документации клинического диагноза.

Результаты. АИТ выявлена у 40 из 340 пациентов (11,8%). Возраст был связан с более высокими шансами выявления тиреопатии (отношение шансов (ОШ) = 1,12; 95% ДИ ОШ 1,07–1,17; $p < 0,001$; примерно трехкратный рост шанса развития тиреопатии за 10 лет). Поддерживающая доза амиодарона увеличивала в два раза шанс диагностики тиреопатии (ОШ = 1,01 на 1 мг; 95% ДИ ОШ 1,007–1,014; $p = 0,031$), доза амиодарона, полученная в стационаре, статистически значимой не оказалась. ФВ ЛЖ не продемонстрировала связь с развитием тиреопатии. Наличие АИТ было связано с трехкратным увеличением шансов кардиальных осложнений (ОШ = 3,47; 95% ДИ 1,61–7,47; $p = 0,001$). Связь тиреоидной дисфункции с госпитальной летальностью не оценивалась в связи с низкой частотой события (1,18%, $n = 4$).

Заключение. АИТ развивается примерно у каждого девятого пациента, получающего терапию амиодароном, и связана с неблагоприятным стационарным течением. Старший возраст и более высокая поддерживающая доза препарата были связаны с более высокими шансами выявления АИТ. Различия в динамике гормональной нормализации подтверждают неоднородность патогенеза тиреопатии при отсутствии связи ее развития с систолической дисфункцией миокарда. Данные могут служить основанием для пересмотра принципов ведения пациентов, принимающих амиодарон. Результаты исследования могут быть использованы для персонализации мониторинга функции щитовидной железы у пациентов старшего возраста и при применении более высоких поддерживающих доз амиодарона.

Ключевые слова:	амиодарон; фармакотерапия; тиреоидная дисфункция; факторы риска; кардиальные осложнения; исходы стационарного лечения.
Финансирование:	исследование выполнено без привлечения внешнего финансирования. Работа не поддерживалась государственными грантами, коммерческими организациями или фармацевтическими компаниями. Авторы не получали финансового вознаграждения за проведение исследования или подготовку рукописи.

Чернышев Даниил Михайлович, e-mail: chernyshevDaniil805922@mail.ru.

© Волков Е. В., Чернышев Д. М., Григорян С. Л., Геллерштейн В. О., Хурпашаев Н. С., Пугиев Е. В., Архагов К. Н., Недашковский Н. В., Евченко Ю. А., Хубиева А. И., Цуруева Т. Ш., Эркенов М. Х., Шутов Ю. Е., Колосова Э. Ф., Чекунова С. А., 2026

Соответствие принципам этики:	получено одобрение локального этического комитета для проведения исследования (выписка из протокола от № 140 от 19.03.2026 г.).
Для цитирования:	Волков Е.В., Чернышев Д.М., Григорян С.Л., Геллерштейн В.О., Хурпашаев Н.С., Пугиев Е.В., Архагов К.Н., Недашковский Н.В., Евченко Ю.А., Хубиева А.И., Цуруева Т.Ш., Эркенов М.Х., Шутов Ю.Е., Колосова Э.Ф., Чекунова С.А. Амиодарон-индуцированная тиреопатия у госпитализированных пациентов: ретроспективное обсервационное исследование. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):122–132. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-2972

Amiodarone-induced thyroidopathy in hospitalized patients: a retrospective observational study

Volkov E.V.^{1,2}, Chernyshev D.M.^{2,3}, Grigoryan S.L.³, Gellershteyn V.O.³, Khurpashaev N.S.¹, Pugiev E.V.¹, Arhagov K.N.³, Nedashkovskiy N.V.¹, Evchenko Yu.A.¹, Khubieva A.I.³, Tsurueva T.S.³, Erkenov M.K.³, Shuotov Yu.E.³, Kolosova E.F.³, Chekunova S.A.⁴

¹ Stavropol Regional Clinical Hospital (SRCH), 1, Semashko str., Stavropol, 355030, Russian Federation

² Stavropol State Medical University (SSMU), 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation

³ City Clinical Emergency Hospital, 17, Tukhachevskogo str., Stavropol, 355040, Russian Federation

⁴ City Clinical Hospital No. 3, 417, Lenina str., Stavropol, 355029, Russian Federation

Abstract

Background. Amiodarone remains one of the most effective antiarrhythmic drugs; however, its use is associated with a risk of amiodarone-induced thyroid dysfunction, including thyrotoxicosis and hypothyroidism. Thyroid dysfunction may worsen the course of cardiovascular disease and affect in-hospital prognosis. Despite the availability of clinical guidelines, data on the real-world incidence of amiodarone-induced thyroid dysfunction and its association with in-hospital outcomes remain limited.

Aim: To evaluate the incidence of amiodarone-induced thyroid dysfunction, identify factors related to its presence, assess the relationship between thyroid dysfunction and cardiovascular complications and hospital mortality.

Material and Methods. A retrospective analysis was performed in 340 patients receiving amiodarone therapy during hospitalization. Age, sex, primary cardiac diagnosis, left ventricular ejection fraction, amiodarone dose, duration of therapy, thyroid status parameters, and in-hospital outcomes were evaluated. The presence of amiodarone-induced thyroid dysfunction was determined on the basis of a clinical diagnosis documented in the medical records. Group comparisons of quantitative and categorical variables, an additional Welch t-test, contingency table analysis, and binomial logistic regression were used.

Results. Amiodarone-induced thyroidopathy was detected in 40 out of 340 patients (11.8%). Age was associated with a higher odds ratio for thyroid disease (OR = 1.12; 95% CI for OR 1.07–1.17; $p < 0.001$; approximately a threefold increase in the odds of developing thyroid disease over 10 years). A maintenance dose of amiodarone doubled the odds of a thyroid disorder diagnosis (OR = 1.01 per 1 mg; 95% CI for OR 1.007–1.014; $p = 0.031$); the dose of amiodarone received during hospitalization was not statistically significant. Left ventricular ejection fraction showed no association with the development of thyroidopathy. The presence of amiodarone-induced thyroidopathy was associated with a threefold increase in the odds of cardiac complications (OR = 3.47; 95% CI 1.61–7.47; $p = 0.001$). The association between thyroid dysfunction and in-hospital mortality was not assessed due to the low incidence of the event (1.18%, $n = 4$).

Conclusion. Amiodarone-induced thyroid dysfunction develops in approximately one in nine patients receiving amiodarone therapy and is related to an adverse in-hospital course. Older age and a higher maintenance dose of the drug were related to a higher probability of detecting amiodarone-induced thyroid dysfunction. Differences in the dynamics of hormonal normalization confirm the heterogeneity of the pathogenesis of thyroidopathy, given that its development is not associated with systolic myocardial dysfunction. These data may serve as a basis for revising the management guidelines for patients taking amiodarone. The study results can be used to personalize thyroid function monitoring in older patients and when higher maintenance doses of amiodarone are used.

Keywords:	amiodarone; pharmacotherapy; thyroid dysfunction; risk factors; cardiovascular complications; in-hospital outcomes.
Funding:	the study was carried out without external financial support. It was not funded by governmental grants, commercial organizations, or pharmaceutical companies. The authors did not receive any financial compensation for conducting the study or preparing the manuscript.

Compliance with ethical standards:	approval was obtained from the local ethics committee (extract from Protocol No. 140 dated March 19, 2026).
For citation:	Volkov E.V., Chernyshev D.M., Grigoryan S.L., Gellershteyn V.O., Khurpashaev N.S., Pugiev E.V., Arhagov K.N., Nedashkovskiy N.V., Evchenko Yu.A., Khubieva A.I., Tsurueva T.S., Erkenov M.K., Shutov Yu.E., Kolosova E.F., Chekunova S.A. Amiodarone-induced thyroidopathy in hospitalized patients: a retrospective observational study. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):122–132. (In Russ.). https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-2972

Введение

Амиодарон является одним из наиболее эффективных антиаритмических препаратов III класса, широко применяемых в лечении желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма, в том числе при фибрилляции предсердий, желудочковой тахикардии и хронической сердечной недостаточности. Высокая клиническая эффективность и относительная безопасность в отношении проаритмогенного эффекта обеспечили его широкое использование в кардиологической практике. Вместе с тем длительный период полувыведения, высокая липофильность и значительное содержание йода обуславливают развитие экстракардиальных побочных эффектов, среди которых особое место занимают нарушения функции щитовидной железы [1].

Амиодарон содержит около 37% йода по массе, при метаболизме высвобождая значительное его количество, что может приводить как к феномену Вольфа – Чайкова, так и к йод-индуцированной тиреотоксической реакции. Кроме того, препарат оказывает прямое цитотоксическое воздействие на тироциты, влияет на периферическую конверсию тироксина в трийодтиронин и изменяет чувствительность тканей к тиреоидным гормонам. В результате формируются различные варианты амиодарон-индуцированных тиреопатий (АИТ): гипотиреоз, тиреотоксикоз 1-го типа (йод-индуцированный, чаще при исходной патологии щитовидной железы), тиреотоксикоз 2-го типа (деструктивный тиреоидит) и смешанные формы [2].

По данным литературы, частота амиодарон-индуцированных нарушений функции щитовидной железы варьирует от 5 до 20% в зависимости от региона, йодного статуса популяции и длительности терапии. Клиническое значение АИТ особенно велико у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, поскольку тиреотоксикоз может усугублять течение аритмий и сердечной недостаточности, а гипотиреоз – ухудшать гемодинамику и метаболический статус. Диагностика и лечение АИТ часто затруднены из-за перекрытия симптомов с кардиальной патологией, необходимости продолжения антиаритмической терапии и сложности дифференциации типов тиреотоксикоза [3].

Несмотря на наличие клинических рекомендаций, в реальной практике сохраняется значительная вариабельность подходов к мониторингу функции щитовидной железы у пациентов, получающих амиодарон, к диагностике форм АИТ и к выбору лечебной тактики [4]. В этой связи особую актуальность приобретает анализ накопленного клинического опыта на основе ретроспективного изучения историй болезни, что позволяет оценить реальные сроки развития тиреопатий, частоту различных форм, эффективность терапии и факторы риска неблагоприятных исходов.

Ретроспективный дизайн исследования предоставляет возможность анализа большого массива клинических данных за длительный временной период, выявления закономерностей течения АИТ и проведения регрессионного анализа факторов, связанных с развитием АИТ и неблагоприятными стационарными исходами. Структурированный разбор медицинской документации позволяет не только количественно оценить распространенность и структуру АИТ, но и определить факторы, вызывающие ее развитие, что имеет важное значение для оптимизации мониторинга и индивидуализации терапии пациентов, получающих амиодарон.

Цель исследования: оценить частоту АИТ у пациентов, получающих терапию амиодароном, выявить факторы, влияющие на ее возникновение, оценить связь тиреоидной дисфункции с кардиальными осложнениями и госпитальной летальностью.

Материал и методы

Проведено ретроспективное многоцентровое обсервационное исследование, основанное на анализе медицинской документации пациентов, получавших терапию амиодароном в стационарных условиях.

Исследование выполнено на базе трех медицинских организаций г. Ставрополя: Ставропольской краевой клинической больницы, Городской клинической больницы скорой медицинской помощи и Городской клинической больницы № 3.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в действующей редакции), а также требованиями национального законодательства в сфере охраны здоровья и защиты персональных данных.

Работа основывалась на анализе медицинской документации пациентов без какого-либо вмешательства в лечебный процесс. Дополнительные диагностические или лечебные мероприятия в рамках исследования не осуществлялись.

Персональные данные пациентов перед статистической обработкой были деперсонифицированы. В исследовательскую базу включались только обезличенные сведения, исключающие возможность идентификации пациента. Доступ к исходной медицинской документации имел ограниченный круг исследователей.

В связи с ретроспективным дизайном и отсутствием вмешательства в стандартную медицинскую помощь индивидуальное информированное согласие пациентов на участие в исследовании не требовалось.

Получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования (выписка из протокола № 140 от 19.03.2026 г.).

Период наблюдения охватывал последовательные госпитализации пациентов, соответствующих критериям

включения. Исследование было направлено на оценку факторов, связанных с наличием АИТ и стационарными исходами.

Критерии включения:

- Возраст 18 лет и старше на момент госпитализации.
 - Документированное назначение амиодарона по поводу подтвержденной сердечно-сосудистой патологии с отражением дозировки и режима приема в медицинской документации.
 - Наличие лабораторных данных о функции щитовидной железы до начала терапии амиодароном и в динамике его применения, позволяющих оценить исходное состояние и возможные изменения тиреоидной функции.
 - Проведение обследования функции щитовидной железы в период госпитализации или при подозрении на тиреопатический синдром, с возможностью ретроспективной верификации диагноза АИТ.
 - Наличие данных о фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), полученных при эхокардиографическом исследовании в период госпитализации.
 - Завершенная госпитализация с доступной информацией о клиническом течении, развитии стационарных осложнений и исходе (выпуска или летальный исход).
 - Полнота медицинской документации, достаточная для включения в статистический анализ.
- Из исследования исключались пациенты при наличии одного или нескольких из следующих факторов:
- Отсутствие полных данных о применении амиодарона (неуточненная длительность терапии, отсутствие информации о дозировке) или прием менее месяца.
 - Отсутствие лабораторных показателей функции щитовидной железы, позволяющих оценить наличие или отсутствие тиреоидной дисфункции.
 - Наличие манифестной тиреопатии, диагностированной и требующей лечения до начала терапии амиодароном, при отсутствии данных, позволяющих дифференцировать прогрессирование исходного заболевания от лекарственно-индуцированной дисфункции.
 - Тяжелые сопутствующие состояния с крайне ограниченной продолжительностью госпитализации, при которых оценка тиреоидной функции и ее динамики была невозможна или клинически нерелевантна.
 - Неполные данные о стационарных исходах (отсутствие информации о развитии осложнений или исходе госпитализации).
 - Повторные госпитализации одного и того же пациента в рамках анализируемого периода – в таких случаях в исследование включалась только первая госпитализация для исключения дублирования наблюдений.
 - Предгоспитальная терапия амиодароном. Пациенты с предгоспитальной терапией амиодароном не включались в исследование, поскольку такая экспозиция характеризовалась значимой гетерогенностью по длительности, кумулятивной дозе и режимам применения препарата, что в условиях ретроспективного дизайна не позволяло ее корректно стандартизировать. Данные пациенты существенно отличались по клиническому профилю и тяжести сердечно-сосудистой патологии, что создавало выраженное смещение показателей.

Из истории болезни извлекались следующие данные: возраст пациента на момент госпитализации (полных лет), пол пациента, отделение госпитализации (кардиология, реанимация и интенсивная терапия, эндокринология), основной кардиологический диагноз при поступлении (миокардит, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), сердечная недостаточность или дисфункция ЛЖ, перенесенный инфаркт миокарда, аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ), ФВ ЛЖ, назначение амиодарона, доза в стационаре, поддерживающая доза / доза на момент подтверждения тиреопатии, диагноз АИТ, факт отмены амиодарона при тиреопатии, тиреотропный гормон (ТТГ) до назначения амиодарона, ТТГ при выявлении, свТ4 при выявлении, свТ3 при выявлении, тип тиреопатии (АИТ-1, АИТ-2, смешанный, гипотиреоз), наличие ультразвукового исследования (УЗИ) при АИТ (диффузный, узловой зоб и васкуляризация), назначение тиреостатиков, глюкокортикостероидов (ГКС), левотироксина, факт и срок эутиреоза, кардиальные осложнения и летальность.

Наличие АИТ устанавливали на основании зафиксированного в медицинской документации клинического диагноза, выставленного лечащим врачом или врачом-эндокринологом в период госпитализации, с ретроспективным сопоставлением с лабораторными показателями тиреоидного статуса и данными УЗИ щитовидной железы. При наличии дополнительно учитывали результаты лабораторной оценки тиреоидного статуса и инструментальных методов обследования, отраженные в истории болезни. Классификацию по типам тиреопатии проводили на основании клинической интерпретации, содержащейся в медицинской документации.

Расширенную лабораторно-инструментальную характеристику тиреоидного статуса, включая ТТГ, свТ4, свТ3 и данные УЗИ щитовидной железы, подробно анализировали у пациентов с диагностированной АИТ, поскольку эти показатели использовали для ретроспективной верификации клинического варианта тиреопатии. У пациентов без АИТ в сравнительном анализе учитывали исходный уровень ТТГ до назначения амиодарона; отсутствие АИТ определяли по данным медицинской документации и отсутствию клинически значимой тиреоидной дисфункции в период наблюдения.

Кардиальные осложнения в стационаре анализировали как комбинированный бинарный исход, включавший неблагоприятные сердечно-сосудистые события, зафиксированные в медицинской документации в период госпитализации: декомпенсацию сердечной недостаточности, клинически значимые нарушения ритма и проводимости, гемодинамически значимые желудочковые аритмии, острые ишемические события и перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии по кардиологическим показаниям.

Ретроспективный период наблюдения охватывал госпитализации пациентов с 2015 по март 2026 гг. После получения одобрения локального этического комитета проводили отбор медицинской документации в соответствии с утвержденными критериями исследования, деперсонификацию сведений, формирование исследовательского массива, проверку полноты и логической согласованности данных, а также статистическую обработку.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения jamovi

(версия 2.3)¹ и программной среды R (версия 4.1.)². Перед анализом данные проверяли на полноту, корректность кодирования и наличие пропущенных значений.

Количественные признаки представлены двумя способами: средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$, а также медианой и межквартильным промежутком, $Me [Q1; Q3]$. Проверку нормальности распределения количественных признаков выполняли по критерию Шапиро – Уилка и с помощью графического анализа распределений. Для межгруппового сравнения количественных признаков использовали критерий Манна – Уитни. Дополнительно применяли критерий Уэлча.

Категориальные признаки описывали абсолютными и относительными частотами, n (%). Для сравнения категориальных признаков в независимых группах использовали χ^2 -критерий Пирсона.

Первичный анализ включал сравнение показателей пациентов в группах с наличием и отсутствием АИТ. При построении моделей логистической регрессии учитывали результаты первичного анализа, клиническую интерпретируемость признаков и число зарегистрированных событий.

Рассчитаны общая статистическая значимость моделей, коэффициент псевдо-детерминации R^2McF и площадь под ROC-кривой (AUC). Для модели с двумя предикторами дополнительно оценивали мультиколлинеарность по показателю VIF. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

В исследование включены 340 пациентов, получавших терапию амиодароном. Из них у 40 диагностирована АИТ. Более подробные данные по основной характеристике выборки представлены в таблице 1.

Сравнительная характеристика количественных при-

знаков пациентов с амиодарон-индуцированной тиреопатией и без нее приведена в таблице 2.

Сравнительная характеристика категориальных признаков пациентов с АИТ и без нее представлена в таблице 3.

Структура АИТ у пациентов с выявленной патологией продемонстрирована в таблице 4.

На первом этапе были выполнены межгрупповые сравнения пациентов с АИТ и без нее. По данным первичного анализа, пациенты с АИТ отличались от пациентов без АИТ по возрасту, тогда как различия по ФВ ЛЖ, дозе амиодарона в стационаре, поддерживающей дозе и исходному уровню ТТГ статистической значимости не достигали. Частота кардиальных осложнений была выше в группе с АИТ.

Для уточнения лабораторного основания диагноза АИТ были проанализированы показатели тиреоидного статуса до назначения амиодарона и при выявлении тиреопатии. Исходный уровень ТТГ до назначения амиодарона оценивали для исключения исходной манифестной тиреоидной дисфункции. При выявлении АИТ лабораторный профиль соответствовал клиническому варианту тиреопатии: для тиреотоксических форм было характерно снижение ТТГ и повышение свободных фракций тиреоидных гормонов, для гипотиреоза – повышение ТТГ (табл. 5).

У пациентов с тиреотоксическими вариантами АИТ отмечалось выраженное подавление ТТГ при повышенных значениях свТ4 и / или свТ3. У пациентов с гипотиреозом, напротив, выявлялось повышение ТТГ при более низких значениях свободных тиреоидных гормонов. Эти данные подтверждают лабораторную основу ретроспективной верификации клинических вариантов АИТ.

Инструментальные данные щитовидной железы были проанализированы у пациентов с выявленной АИТ. УЗИ щитовидной железы было выполнено у всех пациентов с

Таблица 1. Основная характеристика выборки

Table 1. Basic characteristics of the sample

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	212 (62,4)
Женский пол, n (%)	128 (37,6)
Возраст, лет, $M \pm SD$; $Me [Q1; Q3]$	67,9 $\pm$ 7,65; 68,0 [61,0; 73,0]
Кардиологическое отделение, n (%)	244 (71,8)
Эндокринологическое отделение, n (%)	62 (18,2)
Отделение реанимации и интенсивной терапии, n (%)	34 (10,0)
Миокардит, n (%)	36 (10,6)
ГКМП, n (%)	54 (15,9)
Сердечная недостаточность / дисфункция ЛЖ, n (%)	77 (22,7)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	170 (50,0)
АКПЖ, n (%)	3 (0,8)
ФВ ЛЖ, %, $M \pm SD$; $Me [Q1; Q3]$	61,2 $\pm$ 13,1; 65,0 [53,0; 72,0]
Доза амиодарона в стационаре, мг/сут, $M \pm SD$; $Me [Q1; Q3]$	661 $\pm$ 243; 800 [600; 800]
Поддерживающая доза / доза на момент подтверждения тиреопатии, мг/сут, $M \pm SD$; $Me [Q1; Q3]$	185 $\pm$ 48,2; 200 [200; 200]
Амиодарон-индуцированная тиреопатия выявлена, n (%)	40 (11,8)

¹ The Jamovi Project (2022). Jamovi. (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.

² R Core Team (2021). R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.1) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2022-01-01).

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с амиодарон-индуцированной тиреопатией и без нее. Количественные признаки
Table 2. Comparative characteristics of patients with and without amiodarone-induced thyroidopathy. Quantitative variables

Показатель	АИТ, n = 40	Без АИТ, n = 300	p для критерия Манна – Уитни	p для критерия Уэлча
Возраст, лет	72,6 ± 7,36; 73,0 [68,0; 78,0]	66,3 ± 7,53; 67,0 [59,8; 72,0]	<0,001	<0,001
ФВ ЛЖ, %	59,0 ± 11,3; 58,5 [49,8; 68,3]	61,6 ± 13,3; 66,0 [54,0; 72,0]	0,124	0,187
Доза амиодарона в стационаре, мг/сут	651 ± 247; 800 [600; 800]	662 ± 243; 800 [600; 800]	0,932	0,793
Поддерживающая доза / доза на момент подтверждения тиреопатии, мг/сут	187 ± 43,7; 200 [200; 200]	170 ± 72,3; 200 [100; 200]	0,117	0,146
ТТГ до амиодарона, мМЕ/л	2,47 ± 1,32; 2,50 [1,28; 3,73]	2,49 ± 1,32; 2,60 [1,30; 3,73]	0,96	0,932

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с амиодарон-индуцированной тиреопатией и без нее. Категориальные признаки
Table 3. Comparative characteristics of patients with and without amiodarone-induced thyroidopathy. Categorical variables

Показатель	АИТ, n = 40	Без АИТ, n = 300	p
Мужской пол, n (%)	25 (62,5)	187 (62,3)	0,984
Женский пол, n (%)	15 (37,5)	113 (37,7)	
Кардиологическое отделение, n (%)	28 (70,0)	216 (72,0)	0,953
Эндокринологическое отделение, n (%)	8 (20,0)	54 (18,0)	
Отделение реанимации и интенсивной терапии, n (%)	4 (10,0)	30 (10,0)	
Миокардит, n (%)	4 (10,0)	32 (10,7)	0,778
ГКМП, n (%)	7 (17,5)	47 (15,7)	
Сердечная недостаточность / дисфункция ЛЖ, n (%)	10 (25,0)	67 (22,3)	
Постинфарктное состояние высокого риска, n (%)	18 (45,0)	152 (50,7)	
АКПЖ, n (%)	1 (2,5)	2 (0,7)	<0,001
Кардиальные осложнения в стационаре, n (%)	12 (30,0)	33 (11,0)	
Летальность, n (%)	1 (2,5)	3 (1,0)	0,395

Таблица 4. Структура амиодарон-индуцированной тиреопатии у пациентов с выявленной патологией (n=40)

Table 4. Structure of amiodarone-induced thyroidopathy in patients with diagnosed pathology (n=40)

Вариант тиреопатии	n (%)
АИТ-1	16 (40,0)
АИТ-2	14 (35,0)
Смешанный вариант	7 (17,5)
Гипотиреоз	3 (7,5)

выявленной АИТ. При анализе учитывали наличие диффузного или узлового зоба, а также особенности васкуляризации. Обобщенная характеристика инструментальных признаков представлена в таблице 6.

По данным УЗИ, узловой зоб и повышенная васкуляризация чаще отмечались при АИТ-1, тогда как при АИТ-2 повышенная васкуляризация не регистрировалась. При

смешанном варианте АИТ повышенная васкуляризация выявлялась у части пациентов. Эти данные использовались как дополнительный источник при ретроспективной верификации клинических вариантов АИТ.

В первую многофакторную модель биномиальной логистической регрессии возникновения АИТ были включены следующие предикторы: возраст (ОШ = 1,12; 95% ДИ ОШ 1,07–1,17; $p < 0,001$), поддерживающая доза амиодарона (ОШ = 1,01 на 1 мг; 95% ДИ ОШ 1,007–1,014; $p = 0,031$), что соответствует увеличению шансов АИТ в 1,45 раза при росте дозы на 50 мг и в 2,11 раза при росте на 100 мг. Подробнее модель описана в таблице 7.

С учетом ретроспективного дизайна и отсутствия внешней валидации данная модель рассматривается не как готовая клиническая шкала, а как предварительный инструмент стратификации пациентов, требующий последующей валидации на новой выборке. ROC-кривая

Таблица 5. Лабораторная характеристика тиреоидного статуса до назначения амиодарона и при выявлении амиодарон-индуцированной тиреопатии

Table 5. Laboratory characteristics of thyroid status before amiodarone administration and at the time of amiodarone-induced thyroidopathy diagnosis

Показатель	АИТ-1, n = 16	АИТ-2, n = 14	Смешанный вариант, n = 7	Гипотиреоз, n = 3
ТТГ до назначения амиодарона, мМЕ/л	1,77 ± 1,21; 1,45 [0,875; 2,00]	3,05 ± 0,907; 3,15 [2,50; 3,75]	2,41 ± 1,74; 2,60 [0,750; 3,90]	3,60 ± 0,794; 3,90 [3,30; 4,05]
ТТГ при выявлении АИТ, мМЕ/л	0,058 ± 0,033; 0,050 [0,050; 0,100]	0,039 ± 0,034; 0,030 [0,010; 0,050]	0,046 ± 0,031; 0,050 [0,030; 0,050]	7,13 ± 1,10; 7,50 [6,70; 7,75]
свТ4 при выявлении АИТ, пмоль/л	34,0 ± 11,8; 28,5 [26,8; 37,8]	35,4 ± 12,8; 29,0 [26,3; 46,3]	28,1 ± 5,08; 27,0 [25,5; 29,5]	9,00 ± 2,00; 9,00 [8,00; 10,0]
свТ3 при выявлении АИТ, пмоль/л	9,44 ± 1,82; 9,00 [8,00; 11,0]	5,64 ± 1,45; 5,00 [5,00; 6,00]	8,86 ± 1,95; 9,00 [7,50; 10,5]	3,53 ± 0,451; 3,50 [3,30; 3,75]

Примечание: АИТ – амиодарон-индуцированная тиреопатия, ТТГ – тиреотропный гормон; свТ4 – свободный тироксин, свТ3 – свободный трийодтиронин.

Таблица 6. Инструментальная характеристика щитовидной железы у пациентов с амиодарон-индуцированной тиреопатией

Table 6. Instrumental characteristics of the thyroid gland in patients with amiodarone-induced thyreopathy

Показатель	Все пациенты с АИТ, n = 40	АИТ-1, n = 16	АИТ-2, n = 14	Смешанный вариант, n = 7	Гипотиреоз, n = 3
Диффузный зоб, n (%)	14 (35,0)	8 (50,0)	2 (14,3)	4 (57,1)	0 (0,0)
Узловой зоб, n (%)	13 (32,5)	10 (62,5)	3 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Повышенная васкуляризация, n (%)	21 (52,5)	16 (100,0)	0 (0,0)	5 (71,4)	0 (0,0)
Отсутствие повышенной васкуляризации, n (%)	19 (47,5)	0 (0,0)	14 (100,0)	2 (28,6)	3 (100,0)

Примечание: УЗИ щитовидной железы было выполнено у всех пациентов с АИТ. Данные представлены как n (%). Проценты рассчитаны от числа пациентов в соответствующей группе. АИТ – амиодарон-индуцированная тиреопатия, УЗИ – ультразвуковое исследование.

Таблица 7. Двухфакторная модель биномиальной логистической регрессии наличия / отсутствия амиодарон-индуцированной тиреопатии

Table 7. Twofactorial model of binomial logistic regression to the presence/absence of amiodarone-induced thyreopathy

Предиктор	B	SE	Z	p	OR	95% ДИ OR	
						Нижняя	Верхняя
Константа	-7,092	1,77243	–	<0,001	8,32E-04	2,58E-05	0,0268
Возраст	0,11196	0,0237	4,72	<0,001	1,12	1,07	1,1717
Поддерживающая доза / доза на момент подтверждения тиреопатии	0,00746	0,00346	2,16	0,031	1,01	1	1,0143

Примечание: зависимая переменная – наличие / отсутствие амиодарон-индуцированной тиреопатии. Общая значимость модели: $\chi^2 = 28,7$; df = 2; $p < 0,001$. Коэффициент псевдо-детерминации Макфаддена R²McF = 0,116, AUC = 0,744. Признаков мультиколлинеарности не выявлено: VIF = 1,01 для обоих предикторов.

модели представлена на рисунке 1.

Во второй модели биномиальной логистической ре-

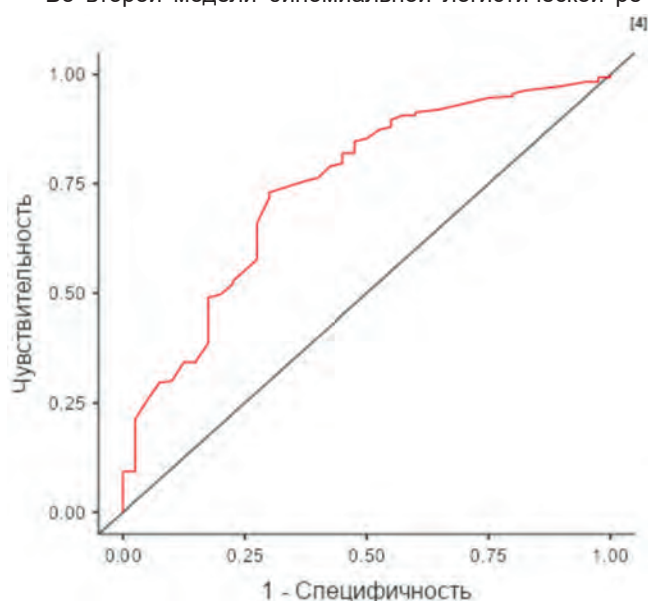


Рис. 1. ROC-кривая первой двухфакторной модели логистической регрессии возникновения амиодарон-индуцированной тиреопатии
Fig. 1. ROC curve of the first model for logistic regression model of amiodarone-induced thyreopathy

грессии наличие АИТ статистически значимо влияло на повышение шансов кардиальных осложнений в стационаре (ОШ = 3,47; 95% ДИ 1,61–7,47; $p = 0,001$). Модель в целом была статистически значимой ($\chi^2 = 8,99$;

df = 1; $p = 0,003$), однако характеризовалась очень низкими адекватностью данным и прогностическим качеством (AUC=0,586; коэффициент псевдо-детерминации Макфаддена R²McF = 0,0338) (табл. 8).

Полученные данные свидетельствуют о связи АИТ с неблагоприятным стационарным течением и более высокими шансами кардиальных осложнений.

Обсуждение

В представленном исследовании АИТ диагностирована у 40 из 340 пациентов ($\approx 11,8\%$), что соответствует частоте, описанной в клинических наблюдениях и регистрах [3]. Полученные данные подтверждают, что тиреоидная дисфункция остается частым осложнением терапии амиодароном в реальной клинической практике [5].

С учетом низкой частоты АИТ, календарный период ретроспективного поиска был расширен для включения всех доступных последовательных наблюдений, соответствующих критериям отбора, что позволило повысить устойчивость многофакторного анализа. Критерии отбора пациентов и аналитический план при этом не изменялись.

Возраст продемонстрировал статистически значимое влияние на развитие АИТ. Увеличение возраста на 10 лет сопровождалось приблизительно трехкратным ростом шансов развития тиреопатии. Это согласуется с известными данными о повышенной уязвимости тиреоидной ткани у пожилых пациентов и возможной роли кумулятивного йодного воздействия [1]. При этом в отечественном исследовании, посвященном АИТ 2-го типа, возраст рассматривался не только как клиническая характеристика

Таблица 8. Однофакторная модель биномиальной логистической регрессии наличия / отсутствия кардиальных осложнений в стационаре

Table 8. Univariate binomial logistic regression model for the presence/absence of cardiac complications during hospitalization

Предиктор	B	SE	Z	p	OR	95% ДИ OR	
						Нижняя	Верхняя
Константа	0,847	0,345	2,46	0,014	2,33	1,19	4,59
АИТ	1,243	0,391	3,18	0,001	3,47	1,61	7,47

Примечание: OR – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал. Зависимая переменная – наличие кардиальных осложнений в стационаре.

пациента, но и как возможный фактор ответа на лечение: отсроченность достижения эутиреоза на фоне терапии глюкокортикоидами коррелировала с возрастом пациента [6].

Следует отметить, что в ряде исследований возраст ≤ 60 лет был связан с повышенным риском развития АИТ 2-го типа, что может отражать различия в патогенетических механизмах тиреотоксикоза различных форм. В отдельных исследованиях возраст ассоциировался с риском различных вариантов АИТ неодинаково, что может отражать различия в клинических и патогенетических характеристиках отдельных форм заболевания [7].

Поддерживающая доза амиодарона также была связана с наличием АИТ. При увеличении дозы на 100 мг шансы выявления АИТ возрастали более чем в два раза. Вместе с тем данный результат следует интерпретировать осторожно: в условиях ретроспективного исследования поддерживающая доза могла зависеть от клинического показателя к назначению амиодарона, исходного варианта нарушения ритма и тяжести сердечно-сосудистой патологии. Поэтому выявленная связь указывает на возможное значение дозовой нагрузки, но не позволяет однозначно трактовать дозу как самостоятельную причину развития АИТ.

Согласно данным ROC-анализа, дискриминационная способность построенных моделей логистической регрессии была умеренной, что позволяет рассматривать их лишь как предварительный инструмент стратификации пациентов по шансам развития АИТ. Клиническая ценность такой модели заключается в возможности выделения пациентов, которым требуется более тщательный лабораторный контроль функции щитовидной железы во время терапии амиодароном.

Одним из клинически значимых результатов исследования стало изучение влияния АИТ на повышение частоты кардиальных осложнений в стационаре: в однофакторной модели биномиальной логистической регрессии наличие тиреопатии было связано с более чем трехкратным увеличением шансов комбинированного показателя кардиальных осложнений. Клинически это может означать, что АИТ не является исключительно лабораторным феноменом, а связана с более тяжелым стационарным течением. Вероятным механизмом может быть усиление аритмогенности, влияние тиреоидных гормонов на симпатическую активность и электрическую нестабильность миокарда, а также ухудшение гемодинамического контроля [8].

Следует отметить, что осложнения анализировались как комбинированный исход, поскольку частота отдельных событий была недостаточной для анализа конкурирующих рисков. Такой подход позволил оценить связь тиреоидной дисфункции с течением госпитализации.

В исследуемой когорте зарегистрировано 4 летальных исхода (1,18%). В связи с малым числом событий летальность описана только частотами.

Различия между типами АИТ по возрасту и времени достижения эутиреоза отражают различия патогенетических механизмов, однако не выявляют дополнительных прогностических факторов. Отсутствие различий по ФВ ЛЖ и исходному уровню ТТГ подтверждает, что клиническая тяжесть сердечной дисфункции не определяет тип тиреопатии.

Лечение АИТ проводилось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Назначение

тиреостатической терапии при АИТ-1, глюкокортикостероидов при АИТ-2 и заместительной терапии левотироксином при гипотиреозе осуществлялось по общепринятым алгоритмам. Отмена амиодарона выполнялась по клиническим показаниям с учетом тяжести кардиальной патологии. При невозможности отмены препарата компенсация тиреотоксикоза и заместительная терапия при гипотиреозе могут проводиться на фоне продолжающегося приема амиодарона [9].

Сроки достижения эутиреоза соответствовали ожидаемым для различных патогенетических вариантов тиреопатии. Более быстрый гормональный ответ наблюдался при вариантах с деструктивным механизмом, тогда как при йод-индуцированном гипертиреозе нормализация показателей требовала более продолжительного времени. Полученные значения не выходили за пределы данных, указанных в клинических рекомендациях и опубликованных наблюдательных исследованиях [10]. Сходные наблюдения представлены и в отечественной литературе. В исследовании Л.И. Свинцовой и соавт. у детей с аритмиями показано, что амиодарон-индуцированные изменения тиреоидного статуса «носят обратимый характер» и нормализуются через 6 мес. после отмены терапии, что дополнительно подтверждает необходимость динамического эндокринологического наблюдения у пациентов, получающих амиодарон [11].

Гормональный профиль при выявлении тиреопатии демонстрировал характерные для соответствующих форм изменения: подавление ТТГ при гипертиреоидных вариантах, повышение свободных фракций тироксина и трийодтиронина при манифестном тиреотоксикозе и изолированное повышение ТТГ при гипотиреозе. Статистически значимых отклонений от ожидаемых паттернов выявлено не было.

Ультразвуковая картина соответствовала общепринятым диагностическим критериям: при АИТ-1 чаще выявлялись узловые изменения и повышенная васкуляризация по данным цветового доплеровского картирования, тогда как при АИТ-2 определялось снижение или отсутствие внутритиреоидного кровотока, что отражает деструктивный характер поражения. Полученные данные укладывались в общепринятые диагностические критерии [12].

Авторский коллектив считает необходимым акцентировать внимание на ряде ограничений исследования, которые следует учитывать при интерпретации результатов:

- Работа выполнена в ретроспективном дизайне. Данный подход не позволяет достоверно оценить причинно-следственные связи, поэтому выводы основаны на статистически выявленных зависимостях. Нельзя исключить влияние неучтенных смешивающих факторов. В связи с этим выявленные в работе переменные следует интерпретировать не как предикторы в строгом прогностическом смысле, а как факторы, связанные с развитием АИТ в анализируемой когорте.

- Исследование проведено в рамках одного региона, что может ограничивать обобщаемость результатов по отношению к другим странам и регионам с альтернативным йодным профилем.

- Прогностическая модель оценки шансов возникновения АИТ, включающая возраст и поддерживающую дозу амиодарона, не проходила внешнюю валидацию. В связи с этим она не может рассматриваться как завер-

шенная прогностическая шкала для самостоятельного клинического применения. Ее практическая значимость ограничивается предварительной стратификацией пациентов и требует проверки в проспективных исследованиях и независимых выборках.

– Верификация АИТ и ее клинических вариантов осуществлялась ретроспективно по данным медицинской документации, что не позволяло полностью унифицировать диагностические подходы у всех пациентов.

– Отдельным ограничением исследования является отсутствие заранее стандартизированной регистрации непосредственных показаний к назначению амиодарона и исходных нарушений ритма. В ретроспективной медицинской документации сведения были представлены неоднородно, что не позволило провести их полноценную формализованную классификацию и включить в регрессионные модели. Это следует учитывать при интерпретации связи поддерживающей дозы амиодарона с наличием АИТ, поскольку выбранная доза могла зависеть от клинического показателя и характера нарушения ритма.

– Кардиальные осложнения анализировались как комбинированный бинарный исход. Отдельные виды осложнений не оценивались отдельно в связи с малым числом случаев в каждой категории. Кроме того, модель связи АИТ с кардиальными осложнениями включала один предиктор, что не позволяет трактовать выявленную связь как независимую от других клинических факторов.

– Госпитальная летальность зарегистрирована у 4 пациентов (1,18%), что исключило возможность проведения валидного многофакторного анализа и ограничило выводы о влиянии АИТ на смертность.

– Оценка гормональной динамики проводилась в рамках клинической практики, без стандартизированного протокола временных точек измерения, что могло повлиять на точность анализа сроков достижения эутиреоза;

Несмотря на указанные ограничения, полученные данные отражают реальную клиническую практику и позволяют оценить связь АИТ со стационарным течением заболевания.

Результаты исследования могут служить основанием для разработки клинических алгоритмов наблюдения в стационаре, включающих активный поиск тиреоидной дисфункции у пациентов с ухудшением течения сердечно-сосудистого заболевания без очевидных причин. Применение подобного подхода способно повысить своевременность диагностики и снизить вероятность выявления осложнений за счет ранней коррекции терапии.

Полученные данные указывают на необходимость проведения проспективных исследований с заранее стандартизированным протоколом наблюдения функции щитовидной железы. Включение фиксированных временных точек лабораторного контроля, унифицированных критериев диагностики типов тиреопатии и единых подходов к коррекции терапии позволит уточнить временные закономерности развития нарушений и оценить причинно-следственные связи, ограниченные в рамках ретроспективного анализа. Отдельный интерес представляет стратификация пациентов по исходному тиреоидному статусу, йодному обеспечению региона и сопутствующей терапии, что позволит сформировать более точные модели индивидуального риска.

Перспективным направлением является расширение

выборки с увеличением числа клинических исходов, прежде всего летальности и отдельных видов кардиальных осложнений. Это позволит отказаться от композитных показателей и определить вклад тиреоидной дисфункции в конкретные неблагоприятные события. Дополнительную ценность может иметь изучение динамики гормональных показателей с оценкой скорости их изменения, а не только факта отклонения, а также включение биохимических и инструментальных маркеров электрической нестабильности миокарда.

Практическое значение результатов заключается в возможности предварительной оценки шансов выявления АИТ на основании простых клинических параметров – возраста пациента и поддерживающей дозы амиодарона. Эти данные могут использоваться как ориентир для индивидуализации мониторинга функции щитовидной железы, особенно у пациентов старших возрастных групп и у больных, получающих более высокие поддерживающие дозы препарата. При этом полученная модель не должна рассматриваться как завершенная прогностическая шкала или как самостоятельное основание для изменения антиаритмической терапии: выбор дозы должен определяться клиническим показанием, характером нарушения ритма и тяжестью сердечно-сосудистой патологии.

Заключение

Ретроспективный анализ когорты пациентов, получавших терапию амиодароном, показал, что нарушения функции щитовидной железы формируются у значимой доли больных и имеют клиническое, а не только лабораторное значение. Частота АИТ соответствовала наблюдаемой в реальной клинической практике и была связана с менее благоприятным стационарным течением.

Выявлена связь между АИТ и более высокой частотой кардиальных осложнений, что указывает на клиническую значимость тиреоидной дисфункции и ее связь с неблагоприятными исходами. Одновременно показано, что шансы выявления тиреопатии были выше у пациентов старшего возраста и при более высокой поддерживающей дозе амиодарона. С учетом дизайна исследования и ограничений модели этот результат следует рассматривать как свидетельство клинической сопряженности АИТ с неблагоприятным стационарным течением, а не как доказательство независимого причинного влияния тиреопатии на осложнения.

Различия в динамике нормализации гормонального профиля между вариантами тиреопатии подтверждают неоднородность патогенеза, однако не выявляют дополнительных факторов неблагоприятного прогноза. При этом степень систолической дисфункции миокарда не связана с формированием тиреоидной дисфункции, что указывает на преимущественно эндокринный механизм ее развития.

Полученные данные свидетельствуют о том, что АИТ связана с неблагоприятным госпитальным течением и требует активного мониторинга, особенно у пациентов старших возрастных групп и у больных, получающих более высокие поддерживающие дозы амиодарона. При этом связь дозы с АИТ следует интерпретировать с учетом клинических показаний к назначению препарата. Результаты могут быть использованы для оптимизации наблюдения и своевременной коррекции терапии у больных, которым назначен амиодарон.

Благодарности

Выражаем благодарность д-ру мед. наук С.И. Карасю, ответственному секретарю Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины, за внимательное сопровождение рукописи и ценные редакционные замечания.

Литература / References

1. Medić F., Bakula M., Alfrević M. et al. Amiodarone and thyroid dysfunction. *Acta Clin. Croat.* 2022;61(2):327–341. DOI: [10.20471/acc.2022.61.02.20](#) EDN: [JUFRO](#)
2. Bogazzi F., Tomisti L., Bartalena L. et al. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J. Endocrinol. Invest.* 2012;35(3):340–348. DOI: [10.3275/8298](#)
3. Mohammadi K., Shafie D., Vakhshoori M. et al. Prevalence of amiodarone-induced hypothyroidism; A systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc. Med.* 2023;33(4):252–262. DOI: [10.1016/j.tcm.2022.01.001](#) EDN: [DHXZOL](#)
4. Frenkel A., Smadar Shneyour R., Shiloh A. et al. Adherence to monitoring of patients treated with amiodarone: a nationwide study. *Front. Med. (Lausanne)*. 2024;11:1408799. DOI: [10.3389/fmed.2024.1408799](#) EDN: [YJRPM](#)
5. Ali S.A., Ersbøll M., Vinding N.E. et al. Incidence of thyroid dysfunction following initiation of amiodarone treatment in patients with and without heart failure: a nationwide cohort study. *Europace*. 2023;25(2):291–299. DOI: [10.1093/europace/euac217](#) EDN: [CQAJSX](#)
6. Ермолаева А.С., Фадеев В.В. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: ретроспективный анализ эффективности терапии глюкокортикоидами. *Проблемы Эндокринологии*. 2023;69(6):17–27. DOI: [10.14341/probl13267](#) EDN: [LDPJPT](#)
7. Ермолаева А.С., Фадеев В.В. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: распространенность, сроки и предикторы развития. *Проблемы Эндокринологии*. 2024;70(3):9–22. DOI: [10.14341/probl13348](#) EDN: [FNEAGR](#)

Информация о вкладе авторов

Волков Е.В. – концепция и дизайн исследования, координация проекта, интерпретация данных, подготовка и редактирование рукописи, утверждение окончательной версии; Чернышев Д.М. – разработка методологии, статистический анализ, интерпретация результатов, критическое редактирование рукописи; Григорян С.Л. – сбор и первичная верификация клинических данных, участие в формировании базы данных; Геллерштейн В.О. – сбор клинического материала, анализ медицинской документации; Хурпашаев Н.С. – сбор данных и клиническая оценка случаев амиодарон-индуцированной тиреопатии; Пугиев Е.В. – формирование базы данных, проверка полноты и корректности исходной информации; Архагов К.Н. – участие в статистической обработке и проверке корректности аналитических моделей; Недашковский Н.В. – анализ кардиологических исходов, интерпретация клинических результатов, критический пересмотр текста; Евченко Ю.А. – анализ лабораторных показателей и участие в интерпретации данных; Хубиева А.И. – анализ тиреоидного статуса и экспертная оценка эндокринологических аспектов исследования; Цуруева Т.Ш. – участие в формировании базы данных и проверке медицинской документации; Эркенов М.Х. – участие в анализе стационарных осложнений и интерпретации результатов; Шутов Ю.Е. – участие в обсуждении результатов и их клинической значимости, критическое редактирование рукописи; Колосова Э.Ф. – научное руководство, критический пересмотр рукописи, утверждение окончательной версии статьи; Чекунова С.А. – сбор клинического материала, анализ медицинской документации.

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочитали и одобрили окончательную версию рукописи и согласны нести ответственность за все аспекты исследования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

- Ermolaeva A.S., Fadeev V.V. Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: prevalence, time and predictors of development. *Probl. Endocrinol. (Mosk)*. 2023;70(3):9–22. DOI: [10.14341/probl13348](#) EDN: [FNEAGR](#)
8. Osuna P.M., Udovcic M., Sharma M.D. Hyperthyroidism and the Heart. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2017;13(2):60–63. DOI: [10.14797/mdcj-13-2-60](#)
9. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В. et al. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике (алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы). *Российский кардиологический журнал*. 2012;(2):63–71. EDN: [OWOEQJ](#)
10. Svridenko N.Yu., Platonova N.M., Molashenko N.V. et al. Endocrine aspects of amiodarone therapy in clinical practice (follow-up and treatment algorithm for patients with thyroid dysfunction). *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(2):63–71. EDN: [OWOEQJ](#)
11. Isaacs M., Costin M., Bova R. et al. Management of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis at a Cardiac Transplantation Centre. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018;9:482. DOI: [10.3389/fendo.2018.00482](#)
12. Свинцова Л.И., Джафарова О.Ю., Плотникова И.В. et al. Амиодарон-ассоциированные тиреопатии у детей с аритмиями. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2015;30(2):77–81. DOI: [10.29001/2073-8552-2015-30-2-77-81](#) EDN: [UCMHMB](#)
13. Svintsova L.I., Dzhaifarova O.Yu., Plotnikova I.V. et al. Amiodarone-associated thyroopathy in children with arrhythmias. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;30(2):77–81. (In Russ.) DOI: [10.29001/2073-8552-2015-30-2-77-81](#) EDN: [UCMHMB](#)
14. Cappellani D., Bartalena L., Bogazzi F. Short review: novel concepts in the approach to patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J. Endocrinol. Invest.* 2024;47(2):275–283. DOI: [10.1007/s40618-023-02168-3](#) EDN: [FLIWFY](#)

Information on author contributions

Volkov E.V. – study concept and design, project coordination, data interpretation, manuscript drafting and editing, approval of the final version; Chernyshev D.M. – methodology development, statistical analysis, interpretation of results, critical revision of the manuscript; Grigoryan S.L. – data collection and primary verification of clinical data, contribution to database formation; Gellershteyn V.O. – collection of clinical material, analysis of medical records; Khurpashaev N.S. – data collection and clinical evaluation of cases of amiodarone-induced thyroid dysfunction; Pugiev E.V. – database development, verification of completeness and accuracy of source data; Arkhagov K.N. – statistical analysis and validation of analytical models; Nedashkovskiy N.V. – analysis of cardiovascular outcomes, interpretation of clinical findings, manuscript critical revision; Evchenko Yu.A. – analysis of laboratory parameters and data interpretation; Khubieva A.I. – analysis of thyroid status and expert evaluation of endocrinological aspects; Tsurueva T.S. – database formation and verification of medical documentation; Erkenov M.K. – analysis of in-hospital complications and results interpretation; Shutov Yu.E. – results and their clinical significance discussion, manuscript critical revision; Kolosova E.F. – scientific supervision, critical revision of the manuscript, approval of the final version of the article; Chekunova S.A. – data collection and primary verification of clinical data, database formation.

All authors made a substantial contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the manuscript, and agree to be accountable for all aspects of the study.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Волков Евгений Владимирович, канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реанимации и скорой медицинской помощи, старший научный сотрудник, СтГМУ; заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 1, врач-анестезиолог-реаниматолог, СККБ, Ставрополь, Россия, e-mail: volkov26@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9846-6930>.

Чернышев Даниил Михайлович, медбрат-анестезист, отделение реанимации и интенсивной терапии, медицинский статистик, ГКБ СМП; лаборант кафедры анестезиологии и реанимации и скорой медицинской помощи, СтГМУ, Ставрополь, Россия, e-mail: chernyshevdaniil805922@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0009-6386-7318>.

Григорян Светлана Ленсеровна, медсестра, терапевтическое отделение, ГКБ СМП, Ставрополь, Россия, e-mail: svetlana.grigoryan.05@bk.ru; <http://orcid.org/0009-0001-4852-6648>.

Геллерштейн Виталия Олеговна, медсестра-анестезист, отделение реанимации и интенсивной терапии, ГКБ СМП, Ставрополь, Россия, e-mail: vitalia.gell@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0002-6604-3217>.

Хурпашаев Надыршах Самадуллахович, медицинский статистик, организационно-методический отдел, СККБ, Ставрополь, Россия, e-mail: nkhurpashaev@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0004-4716-5045>.

Пугиев Егор Валерьевич, медицинский статистик, организационно-методический отдел, СККБ, Ставрополь, Россия, e-mail: egor.pugiev@list.ru; <http://orcid.org/0009-0005-9769-8779>.

Архагов Кантемир Нургалиевич, медицинский статистик, ГКБ СМП, Ставрополь, Россия, e-mail: arkhagov_777@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0002-2801-8416>.

Недашковский Никита Васильевич, фельдшер-лаборант, клинико-диагностическая лаборатория, СККБ, Ставрополь, Россия, e-mail: nik.nedashkovskii@yandex.ru; <http://orcid.org/0009-0009-5872-8540>.

Евченко Юлия Алексеевна, медицинский статистик, организационно-методический отдел, СККБ, Ставрополь, Россия, e-mail: yulya.yevchenko@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0003-5050-4311>.

Хубиева Аминат Исхаковна, медсестра, отделение анестезиологии-реанимации № 1, СККБ, Ставрополь, Россия, e-mail: aminakhubieva@icloud.com; <http://orcid.org/0009-0004-7132-0519>.

Цуруева Танзила Шариповна, медсестра, терапевтическое отделение, ГКБ СМП, Ставрополь, Россия, e-mail: t_tsurueva@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0005-7270-4685>.

Эркенов Марат Хызырович, фельдшер выездной бригады скорой медицинской помощи, ГКБ СМП, Ставрополь, Россия, e-mail: erkenov04@list.ru; <http://orcid.org/0009-0004-1760-8706>.

Шутов Юрий Евгеньевич, медицинский статистик, ГКБ СМП, Ставрополь, Россия, e-mail: shutov_chalad@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0008-9742-4550>.

Колосова Эллина Филипповна, медсестра, терапевтическое отделение, ГКБ СМП, Ставрополь, Россия, e-mail: koelfiii@vk.com; <http://orcid.org/0009-0001-7087-6185>.

Чекунова София Андреевна, лаборант, отделение клинико-лабораторной диагностики, ГКБ № 3, Ставрополь, Россия, e-mail: sonchekunova@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0003-8995-8775>.

Поступила 29.03.2026;
рецензия получена 06.05.2026;
принята к публикации 03.06.2026.

Information about the authors

Evgeny V. Volkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care, and Emergency Medicine, Senior Research Scientist, SSMU; Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 1, Anesthesiologist-Intensivist, SRCH, Stavropol, Russia, e-mail: volkov26@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9846-6930>.

Daniil M. Chernyshev, Nurse Anesthetist, Intensive Care Unit; Medical Statistician, City Clinical Emergency Hospital; Laboratory Assistant, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, SSMU, Stavropol, Russia, e-mail: chernyshevdaniil805922@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0009-6386-7318>.

Svetlana L. Grigoryan, Nurse, Therapeutic Department, City Clinical Emergency Hospital, Stavropol, Russia, e-mail: svetlana.grigoryan.05@bk.ru; <http://orcid.org/0009-0001-4852-6648>.

Vitalia O. Gellershteyn, Nurse Anesthetist, Intensive Care Unit, City Clinical Emergency Hospital, Stavropol, Russia, e-mail: vitalia.gell@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0002-6604-3217>.

Nadirshakh S. Khurpashaev, Medical Statistician, Department of Organization and Methodology, Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia, e-mail: nkhurpashaev@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0004-4716-5045>.

Egor V. Pugiev, Medical Statistician, Department of Organization and Methodology, Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia, e-mail: egor.pugiev@list.ru; <http://orcid.org/0009-0005-9769-8779>.

Kantemir N. Arkhagov, Medical Statistician, City Clinical Emergency Hospital, e-mail: arkhagov_777@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0002-2801-8416>.

Nikita V. Nedashkovskiy, Medical Laboratory Assistant, Clinical Diagnostic Laboratory, Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia, e-mail: nik.nedashkovskii@yandex.ru; <http://orcid.org/0009-0009-5872-8540>.

Yulia A. Evchenko, Medical Statistician, Department of Organization and Methodology, Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia, e-mail: yulya.yevchenko@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0003-5050-4311>.

Aminat I. Khubieva, ICU Nurse, Anesthesiology and Intensive Care Department, Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia, e-mail: aminakhubieva@icloud.com; <http://orcid.org/0009-0004-7132-0519>.

Tanzila S. Tsurueva, Nurse, Therapeutic Department, City Clinical Emergency Hospital, Stavropol, Russia, e-mail: t_tsurueva@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0005-7270-4685>.

Marat K. Erkenov, Ambulance Paramedic, City Clinical Emergency Hospital, Stavropol, Russia, e-mail: erkenov04@list.ru; <http://orcid.org/0009-0004-1760-8706>.

Yury E. Shutov, Medical Statistician, City Clinical Emergency Hospital, Stavropol, Russia, e-mail: shutov_chalad@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0008-9742-4550>.

Ellina F. Kolosova, Nurse, Therapeutic Department, City Clinical Emergency Hospital, Stavropol, Russia, e-mail: koelfiii@vk.com; <http://orcid.org/0009-0001-7087-6185>.

Sofia A. Chekunova, Laboratory Assistant, Clinical Diagnostic Laboratory, City Clinical Hospital No. 3, Stavropol, Russia, e-mail: sonchekunova@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0003-8995-8775>.

Received 29.03.2026;
review received 06.05.2026;
accepted for publication 03.06.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-133-140>
УДК 616.132.2-089.844:615.22

Профилактика окклюзии лучевой артерии Ривароксабаном после интервенционных коронарных вмешательств трансрадиальным доступом: результаты одноцентрового рандомизированного клинического исследования

Коротких А.В.¹, Бабунашвили А.М.²

¹ ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Амурская ГМА Минздрава России), 675001, Российская Федерация, Благовещенск, ул. Горького, 95

² ФГАОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Аннотация

Лучевой доступ является золотым стандартом при коронарных вмешательствах, однако окклюзия лучевой артерии (ОЛА) остается частым осложнением, ограничивающим возможность повторного использования сосуда. Несмотря на все существующие методы профилактики ОЛА, все они направлены на воздействие на лучевую артерию (ЛА) во время процедуры или сразу после нее.

Цель: оценить эффективность и безопасность профилактики ОЛА Ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в течение 3 мес. у пациентов после интервенционных коронарных вмешательств, выполненных трансрадиальным доступом (ТРД).

Материал и методы. Проведено одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование ($n = 300$). Пациенты были случайным образом распределены (1:1) в одну из двух групп: те, кто получал Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день в течение 3 мес. после трансрадиального эндоваскулярного коронарного вмешательства (группа пациентов, принимающих Ривароксабан, – группа I), и те, кто получал стандартное лечение (группа контроля – группа II). Первичная конечная точка – частота ОЛА на 7-е сут после пункции, а также через 1 и 3 мес.; оценивалась с помощью ультразвукового доплеровского контроля. Вторичные конечные точки – геморрагические осложнения по классификации BARC.

Результаты. Назначение Ривароксана привело к значимому снижению частоты ОЛА на всех сроках наблюдения: 7 сут – 0,7 и 12,7%, $p < 0,001$; ОШ = 0,046 (95% ДИ: 0,006–0,35); 1 мес. – 3,3 и 14,7%, $p < 0,001$; ОШ = 0,20 (95% ДИ: 0,07–0,54); 3 мес. – 4,0 и 13,3%, $p = 0,004$; ОШ = 0,27 (95% ДИ: 0,10–0,72). Случаев тяжелых кровотечений типа BARC 3–5 в обеих группах отмечено не было. Количество незначительных кровотечений (BARC 1) во всей выборке составило 1,3%, статистически значимой разницы между группами не зарегистрировано: 1,0 и 0,33%, $p = 0,624$; ОШ = 3,04 (95% ДИ: 0,31–29,6).

Выводы. Назначение Ривароксана 2,5 мг 2 раза в день в течение 3 мес. можно считать эффективным и безопасным методом профилактики ОЛА у пациентов после плановых интервенционных коронарных вмешательств, выполненных с применением ТРД.

Ключевые слова:	коронарная ангиография; лучевая артерия; эндоваскулярные процедуры; окклюзия лучевой артерии; рандомизированное контролируемое исследование.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	работа одобрена локальным этическим комитетом Амурской ГМА Минздрава России (протокол № 1 от 20.01.2025 г.).
Для цитирования:	Коротких А.В., Бабунашвили А.М. Профилактика окклюзии лучевой артерии Ривароксабаном после интервенционных коронарных вмешательств трансрадиальным доступом: результаты одноцентрового рандомизированного клинического исследования. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):133–140. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-133-140

Prevention of radial artery occlusion with Rivaroxaban after transradial coronary interventions: results of a single-center randomized clinical trial

Korotkikh A.V.¹, Babunashvili A.M.²

¹ Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Amur SMA), 95 Gorky str., Blagoveshchensk, 675001, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8, bldg. 2 Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russian Federation

Abstract

The transradial approach is the gold standard for coronary interventions, however, radial artery occlusion (RAO) remains a frequent complication limiting the possibility of repeated use of the vessel. Despite all existing methods for RAO prevention, they are all aimed at influencing the radial artery (RA) during or immediately after the procedure.

Aim: To evaluate the efficacy and safety of RAO prevention with Rivaroxaban 2.5 mg twice daily for 3 months in patients after coronary interventions performed via the transradial approach (TRA).

Material and Methods. A single-center randomized controlled trial was conducted ($n = 300$). Patients were randomly assigned (1:1) to one of two groups: those receiving Rivaroxaban 2.5 mg twice daily for 3 months after transradial endovascular coronary intervention (Rivaroxaban group – Group I), and those receiving standard treatment (control group – Group II). The primary endpoint was the incidence of RAO at day 7 after puncture, as well as at 1 and 3 months; assessed by ultrasound Doppler control. Secondary endpoints were hemorrhagic complications according to the BARC classification.

Results. The administration of Rivaroxaban led to a significant reduction in RAO incidence at all follow-up time points: day 7 – 0.7% vs. 12.7%, $p < 0.001$; OR = 0.046 (95% CI: 0.006–0.35); 1 month – 3.3% vs. 14.7%, $p < 0.001$; OR = 0.20 (95% CI: 0.07–0.54); 3 months – 4.0% vs. 13.3%, $p = 0.004$; OR = 0.27 (95% CI: 0.10–0.72). No cases of severe bleeding BARC type 3–5 were observed in either group. The number of minor bleeding events (BARC 1) in the entire sample was 1.3%, with no statistically significant difference between the groups: 1.0% vs. 0.33%, $p = 0.624$; OR = 3.04 (95% CI: 0.31–29.6).

Conclusions. The administration of Rivaroxaban 2.5 mg twice daily for 3 months can be considered an effective and safe method for RAO prevention in patients after elective coronary interventions performed via the transradial approach.

Keywords:	coronary angiography; radial artery; endovascular procedures; radial artery occlusion; randomized controlled trial.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical principles:	the work was approved by the local ethics committee of the Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (protocol No 1 of 01/20/2025).
For citation:	Korotkikh A.V., Babunashvili A.M. Prevention of radial artery occlusion with Rivaroxaban after transradial coronary interventions: results of a single-center randomized clinical trial. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):133–140. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-133-140

Введение

Согласно клиническим рекомендациям, трансрадиальный доступ (ТРД) при диагностических и лечебных интервенционных коронарных процедурах является золотым стандартом [1]. За последнее десятилетие использование ТРД для чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) даже у самых консервативных интервенционных кардиологов Северной Америки увеличилось в 2,8 раза и в настоящее время представляет собой доминирующую форму доступа по всем процедурным показаниям, что связано со снижением показателей госпитальной летальности, кровотечений из места пункции и другими

серьезными сосудистыми осложнениями по сравнению с бедренным доступом [2].

ТРД может сопровождаться рядом перипроцедурных и отсроченных осложнений, среди которых выделяются диссекция, спазм, перфорация или аневризма лучевой артерии (ЛА). К наиболее распространенным осложнениям ТРД после коронарных вмешательств, как и прежде, относится ранняя и поздняя окклюзия ЛА (ОЛА) [3–5]. Важно отметить, что эти осложнения могут возникнуть в различные сроки после процедуры. По данным современных исследований, частота ОЛА варьирует от 1 до 30% в зависимости от методики, характеристик пациента

и особенностей процедуры [5, 6]. К факторам риска ОЛА относятся малый диаметр ЛА, длительность процедуры, спазм артерии и несоответствие диаметра интродьюсера истинному просвету ЛА [4, 7, 8]. В большинстве случаев ОЛА протекает без выраженных симптомов, однако впоследствии использование ЛА становится затруднительным для эндоваскулярных вмешательств и невозможным при необходимости формирования артериовенозной фистулы у пациентов на диализе или в роли кондуита при аортокоронарном шунтировании [9].

Несмотря на наличие профилактических мероприятий, включая фармакологическую терапию и модификацию техники гемостаза, универсального подхода к предотвращению ОЛА на современном этапе развития интервенционной кардиологии не существует [7, 10–12]. Доказанными факторами снижения острой ОЛА и ее возникновения в первые сутки являются обязательная гепаринизация в начале проведения процедуры (не менее 5000 ЕД гепарина), непродолжительный патентный гемостаз (использование специализированных зарегистрированных устройств, обеспечивающих гемостаз при сохраненном кровотоке по лучевой артерии), в среднесрочном и отдаленном периоде наблюдения (до 12 мес.) – использование дистального лучевого доступа (ДЛД) [8, 10–15].

Однако ДЛД в настоящее время не применяется так активно, как предлагают его использовать авторы исследований, в том числе из-за ряда ограничений самой дистальной ЛА и наличия кривой обучения (зависимость результатов выполнения процедуры от накопленного опыта оператора, отражающая улучшение эффективности, безопасности и технического мастерства по мере увеличения числа выполненных вмешательств). Патентный гемостаз также не используется при каждой интервенционной процедуре, а его протокол соблюдается максимально близко к положенному только в условиях проведения исследования и/или в каких-либо единичных отделениях. По сути, только введение минимальной дозы 5000 ЕД гепарина вне зависимости от типа процедуры, размеров ЛА и используемого инструментария является превентивной профилактикой ранней ОЛА, которая в данном случае связана со снижением количества острых тромбозов ЛА [16]. В отличие от этого влияние послеоперационной антикоагулянтной терапии изучено недостаточно.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность профилактики ОЛА Ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в течение 3 мес. у пациентов после интервенционных коронарных вмешательств, выполненных с использованием ТРД.

Материал и методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование, созданное для оценки эффективности и безопасности профилактической дозы Ривароксабана у пациентов после лечебных и диагностических интервенционных коронарных процедур ТРД для предотвращения ОЛА. Препарат Ривароксабан, его доза и кратность применения были выбраны, опираясь на исследование COMPASS, которое было прекращено досрочно, т. к. оно показало значительное превосходство по первичной конечной точке – совокупности случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта или инфаркта миокарда. При этом между

группами не было выявлено существенной разницы по геморрагическим осложнениям, приведшим к летальному исходу [17]. Срок набора пациентов в исследование: январь–ноябрь 2025 г. Срок наблюдения за каждым пациентом составил 3 мес.

Нулевая гипотеза исследования – прием пациентом Ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день в течение 3 мес. не снизит количество ОЛА непосредственно после интервенционной коронарной процедуры и в среднесрочном периоде (3 мес.) в сравнении с группой без профилактической терапии.

Основная гипотеза исследования – прием пациентом Ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день в течение 3 мес. значительно снизит количество ОЛА непосредственно после интервенционной коронарной процедуры и в среднесрочном периоде (3 мес.) в сравнении с группой без профилактической терапии.

Учитывая отсутствие аналогичных работ на момент создания протокола исследования, нами было проведено предварительное изучение 50 пациентов в каждой группе, чтобы определить необходимый размер выборки. В группе пациентов, принимающих Ривароксабан (группа I), в течение 3 мес. ОЛА случилась у одного пациента (2,0%), в группе контроля (группа II) – у 5 пациентов из 50 (10,0%). Необходимое количество участников настоящего исследования было рассчитано с учетом предварительного исследования. При риске ошибки $\alpha = 5\%$, мощности $\beta = 80\%$ и с учетом прогнозируемого 5% отсева пациентов нам нужно было включить в каждую группу по 150 пациентов.

Популяция исследования, рандомизация и ослепление

В данном исследовании приняли участие пациенты, которым проводились интервенционные коронарные процедуры с использованием интродьюсера 5F или 6F, введенного по стандартной методике в ЛА.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 18 до 90 лет, не имеющие наследственных нарушений свертываемости крови с двумя артериями предплечья, проходимость которых была подтверждена пальпацией специалистом; пациенты, регулярно принимающие аспирин по назначению лечащего врача; пациенты с диагнозом хронического коронарного синдрома; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие серьезной сопутствующей патологии, которая могла бы помешать соблюдению протокола исследования или исказить результаты; наличие фибрилляции предсердий или любого другого состояния, требующего постоянного приема антикоагулянтов; пациенты, которым по каким-либо причинам невозможно было выполнить пункцию ЛА; наличие выраженных проблем с сосудами целевой верхней конечности; неконтролируемое нарушение свертываемости крови; пациенты с острым коронарным синдромом как с подъемом, так и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме; если ЛА была единственным проходимым сосудом; запланированное этапное вмешательство через индексную ЛА в течение 3 мес.; противопоказания или высокий риск кровотечения при приеме антикоагулянтов (кровотечение, требующее медицинской помощи в предыдущие 6 мес.; тромбоцитопения [количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$]); предшествующее внутримозговое кровоизлияние, ишемический инсульт или транзиторная

ишемическая атака, диагностированные в последние 3 мес.; хроническое заболевание почек с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин (рассчитывается по формуле Кокрофта – Голта); уровень гемоглобина ниже 100 г/л; наличие аллергической реакции на Ривароксабан.

Критерии исключения: повторная пункция индексной ЛА в течение 3 мес.; отказ пациента от приема Ривароксабана в течение 3 мес.; развитие любого нежелательного отклика на Ривароксабан в течение 3 мес.

Для минимизации потерь пациентов на последующих этапах наблюдения и обеспечения возможности проведения ультразвукового исследования проходимости ЛА на дому в исследование были включены только жители г. Благовещенска и прилегающих населенных пунктов. Все участники находились под медицинским наблюдением до момента выписки из стационара.

Пациенты, соответствующие всем критериям, были случайным образом распределены в две группы в соотношении 1:1. Одна группа получала Ривароксабан в дозировке 2,5 мг 2 раза в день, другая группа – нет. Процесс случайного распределения осуществлялся с помощью интерактивной онлайн-системы рандомизации. Случайный выбор участников для каждой группы был обеспечен генерацией случайных чисел с использованием компьютерной программы, позволяющей задавать необходимый объем выборки.

Пациенты были осведомлены о получаемом лечении, а для эндоваскулярного хирурга и врача ультразвуковой диагностики использовали метод ослепления – они не знали, в какую группу были распределены пациенты.

Протокол исследования соответствовал требованиям Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом Амурской ГМА Минздрава России. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Проведение процедуры. Для доступа к ЛА использовался стандартный подход: прокол осуществлялся на 2 см выше шиловидного отростка под местной анестезией (при повторных процедурах точка могла быть немного выше). Венозный катетер всегда устанавливался в противоположную руку. Первоначальный прокол артерии выполнялся через переднюю стенку; если это было невозможно, применялась стандартная техника Сельдингера.

При проведении коронарной ангиографии (КАГ) после установки гидрофильного интродьюсера вводилось 5000 ЕД нефракционированного гепарина. Для ЧКВ доза гепарина составляла от 7500 ЕД и выше, с целью достижения активированного времени свертывания крови (АВСК) в диапазоне 250–300 с. При продолжительных вмешательствах АВСК контролировалось ежесекундно, при необходимости вводился дополнительный гепарин.

Протокол данного исследования не предусматривал обязательного введения «спазмолитического коктейля» (200 мг нитроглицерина и/или 5 мг верапамила). Однако при выраженном спазме ЛА оператор мог принять решение о его применении.

После установки интродьюсера и введения гепарина первоначально выполнялось ангиографическое исследование ЛА с измерением ее диаметра для занесения в базу данных исследования. Интродьюсер из ЛА удалялся сразу после завершения процедуры. Проводился патент-

ный гемостаз с помощью специальных устройств от компаний Terumo, Merit Medical или Lepu Medical Technology, которые накладывались на 2 ч после КАГ и на 4 ч после ЧКВ с сохранением минимального необходимого давления для поддержания гемостаза. Затем давление постепенно снижалось: либо с помощью специального шприца (Terumo, Lepu Medical Technology), либо путем медленно-го откручивания колесика (Merit Medical).

На следующий день после процедуры пациентам группы, где применялся Ривароксабан, назначали препарат в необходимой дозировке и кратности с последующим продолжением приема после выписки самостоятельно и ведением выданного им дневника, в котором отражался факт приема препарата. В дневнике также можно было указать любое нежелательное явление, которое, по мнению пациента, могло быть связано с приемом препарата, в том числе кровотечение. Данные дневника проверялись на сроках 7 дней, 1 и 3 мес.

В рамках данного исследования проводилась оценка как непосредственных, так и среднесрочных клинических исходов. Анализировались следующие параметры: анамнестические данные, выявленные факторы риска, локальный статус пациента с обязательным ультразвуковым контролем после вмешательства, назначенная медикаментозная терапия, характеристики катетеризации артерии доступа, а также возникшие осложнения. Все участники исследования подлежали обязательному ультразвуковому контролю на 7-е сут после пункции, а также через 1 и 3 мес.

Конечные точки исследования. Основным показателем эффективности (первичная конечная точка) служила частота ОЛА через 7 дней, 1 и 3 мес. после вмешательства. Оценку проводил независимый эксперт, не имеющий отношения к проведению процедур и не заинтересованный в исходе исследования. Артерия считалась непроходимой (окклюзированной), если на дуплексном ультразвуковом исследовании отсутствовал сигнал антеградного кровотока в целевом сосуде.

Вторичные конечные точки включали частоту геморрагических осложнений в течение 3 мес. (определялась в соответствии с критериями и классификацией Консорциума академических исследований кровотечений (Bleeding Academic Research Consortium, BARC)¹, а также местные осложнения в месте пункции (аневризма, гематома, артериовенозная фистула, потеря чувствительности). Потеря чувствительности оценивалась на основе опроса пациента и его ощущений в области места пункции.

Статистический анализ

Для статистической обработки данных применялись программы Microsoft Office Excel 2019, IBM SPSS STATISTICS v.27 и Jamovi 2.0. Перед проведением сравнительного анализа оценивалось распределение количественных переменных с использованием критерия Шапиро – Уилка. При выявлении отклонения от нормального распределения хотя бы в одной из сравниваемых групп данные описывались с помощью медианы и межквартильного интервала [Q1; Q3], а межгрупповые различия оценивались с помощью критерия Манна – Уитни. Категориальные показатели представлены в виде абсолютных значений и процентных долей; сравнение проводилось с

¹ Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L., et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–2747. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449)

использованием χ^2 -критерия Пирсона. Критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

Рандомизированное клиническое исследование выполнено и описано в соответствии с рекомендациями CONSORT (2025)².

Результаты

С января по ноябрь 2025 г. в исследование было включено 300 пациентов. Ввиду успеха пункций в 100% случаев и отсутствия выбывших пациентов на последующих этапах наблюдения окончательная выборка составила также 300 пациентов: по 150 человек в каждой группе.

Исходные показатели пациентов представлены в таблице 1, группы хорошо сбалансированы по основным показателям. Есть статистически значимые различия по уровню креатинина (89,60 и 85,00; $p = 0,007$) и хронической болезни почек (44,0 и 12,0%, $p < 0,001$), которые объективно связаны между собой, но не влияют на первичную конечную точку. Средний возраст пациентов в общей

группе был равен 66,3 года, из них мужчины составляли 53,7%. У 95,3% пациентов была артериальная гипертония, у 21,0% – сахарный диабет; 55,3% пациентов принимали клопидогрел, а тикагрелор и низкомолекулярные гепарины – единичные пациенты. Назначение тройной терапии (аспирин, тикагрелор и ривароксабан) трем пациентам обсуждалось индивидуально на врачебной комиссии клиники; все пациенты были низкого риска развития геморрагических осложнений. Средний диаметр ЛА во всей выборке составил 2,42 мм, а среднее количество процедур через ЛА до индексного вмешательства – 0,69 (максимум 6 процедур).

Процедурные показатели представлены в таблице 2, где статистически значимые различия между группами отсутствуют. В настоящем исследовании большая часть всех интервенционных процедур представлена КАГ – 86,7%. Средняя продолжительность всех процедур составила ~10 мин.

Конечные точки. Результаты по первичной конечной точке представлены в таблице 3. Получены статистиче-

Таблица 1. Исходные данные пациентов

Table 1. Initial data of patients

Показатель	Группа I, n = 150	Группа II, n = 150	p
Возраст, лет	68,00 [62,00; 74,00]	66,00 [61,00; 72,00]	0,062
Мужчины, n (%)	78 (52,0)	83 (55,3)	0,563
Вес, кг	85,00 [73,25; 96,00]	83,00 [70,00; 92,00]	0,059
Рост, см	168,00 [162,00; 176,00]	168,00 [160,00; 174,00]	0,322
ИМТ	29,03 [26,52; 33,46]	28,94 [25,47; 32,55]	0,357
Курение, n (%)	22 (14,7)	32 (21,3)	0,133
ОИМ, n (%)	29 (19,3)	37 (24,7)	0,265
АГ, n (%)	142 (94,7)	144 (96,0)	0,785
Сахарный диабет, n (%)	36 (24,0)	27 (18,0)	0,202
ХБП, n (%)	66 (44,0)	18 (12,0)	< 0,001
ОНМК/ТИА, n (%)	12 (8,0)	8 (5,3)	0,355
АКШ, n (%)	3 (2,0)	2 (1,3)	1,0
ЧКВ, n (%)	43 (28,7)	53 (35,3)	0,216
Холестерин, ммоль/л	4,50 [3,86; 5,20]	4,39 [3,91; 4,91]	0,077
Креатинин, мкмоль/л	89,60 [76,90; 105,60]	85,00 [72,08; 97,00]	0,007
СКФ, мл/мин	78,00 [63,40; 93,27]	80,00 [68,00; 97,75]	0,106
Диаметр ЛА, мм	2,47 [2,10; 2,90]	2,37 [2,10; 2,70]	0,395
Количество процедур через ЛА до индексного вмешательства	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 1,00]	0,797
Клопидогрел, n (%)	92 (61,3)	74 (49,3)	0,063
Тикагрелор, n (%)	1 (0,7)	3 (2,0)	0,622
Низкомолекулярные гепарины, n (%)	3 (2,0)	1 (0,7)	0,622

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОИМ – острый инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертония, ХБП – хроническая болезнь почек, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЛА – лучевая артерия.

Таблица 2. Процедурные характеристики

Table 2. Procedural characteristics

Показатель	Группа I, n = 150	Группа II, n = 150	p
Диаметр интродьюсера, F	5,00 [5,00; 6,00]	5,00 [5,00; 5,75]	0,895
Соотношение диаметра интродьюсера к диаметру ЛА	0,71 [0,62; 0,83]	0,72 [0,65; 0,83]	0,44
ЧКВ, n (%)	23 (15,3)	17 (11,3)	0,308
КАГ, n (%)	127 (84,7)	133 (88,7)	0,308
Доза гепарина, ЕД Me=Q1=Q3	5000,0	5000,0	0,240
Продолжительность процедуры, мин	5,00 [5,00; 10,00]	5,00 [5,00; 10,00]	0,987

Примечание: ЛА – лучевая артерия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КАГ – коронароангиография.

² Hopewell S., Chan A.W., Collins G.S. CONSORT 2025 statement: updated guideline for reporting randomised trials. *BMJ*. 2025;389:e081123. DOI: [10.1136/bmj-2024-081123](https://doi.org/10.1136/bmj-2024-081123)

ски значимые различия на всех этапах наблюдения. В группе II частота осложнения оставалась высокой и относительно стабильной во времени, при этом отмечается умеренная вариабельность значений, что может отражать гетерогенность клинических характеристик пациентов. В группе I исходно отмечалась меньшая частота осложнения по сравнению с группой II: 0,7 против 12,7%, ОШ = 0,046; 95% ДИ ОШ [0,006–0,35], с последующим постепенным увеличением частоты 3,3 против 14,7%, ОШ = 0,20; 95% ДИ ОШ [0,07–0,54] через 1 мес. и 4,0 против 13,3%, ОШ = 0,27; 95% ДИ ОШ [0,10–0,72] через 3 мес. При этом разброс значений ОШ в группе I также увеличивался во времени, что может свидетельствовать о влиянии дополнительных факторов риска в отдаленном периоде. Несмотря на частичное перекрытие 95% ДИ для ОШ в разные сроки, абсолютные значения частоты ОЛА в группе I оставались статистически значимо ниже по сравнению с группой II, что подтверждает устойчивый защитный эффект профилактических мероприятий в виде назначения препарата Ривароксабан. Все случаи ОЛА протекали бессимптомно.

В группе II среди выявленных ОЛА на сроке 7 дней произошло спонтанное восстановление кровотока у 5 пациентов (26,4%). На сроке 1 мес. при этом возникло 8 новых ОЛА; из выявленных на сроке 1 мес. спонтанное восстановление кровотока произошло у 2 пациентов (9,1%), новых случаев ОЛА не было зафиксировано. Случаев спонтанного восстановления кровотока по ЛА в группе I зарегистрировано не было.

Таблица 3. Результаты по первичной конечной точке

Table 3. Primary endpoint results

Показатель	Группа I, n = 150	Группа II, n = 150	p
ОЛА 7 сут, n (%)	1 (0,7)	19 (12,7)	<0,001
ОЛА 1 мес., n (%)	5 (3,3)	22 (14,7)	<0,001
ОЛА 3 мес., n (%)	6 (4,0)	20 (13,3)	0,004

Примечание: ОЛА – окклюзия лучевой артерии.

По вторичным конечным точкам статистически значимых различий между группами не получено. Потери чувствительности в месте пункции, формирования выраженных локальных гематом (более 5,0 см по классификации EASY³), ложных аневризм, артериовенозных фистул или инфекций в месте доступа, а также случаев тяжелых кровотечений типа BARC 3–5 в обеих группах отмечено не было. Частота незначительных кровотечений (BARC 1) в общей группе составила: 4 (1,3%) носовые кровотечения (n = 2), кровоточивость десен (n = 2), при этом статистически значимая разница между группами отсутствовала: 1,0 и 0,33% соответственно, p = 0,624. Все случаи были зарегистрированы у пациентов, которые получали тройную терапию: аспирин, клопидогрел и ривароксабан.

Обсуждение

Отсутствие серьезных и жизнеугрожающих осложнений позволило ТРД быстро войти в арсенал интервенционных кардиологов практически во всем мире, но, к сожалению, далеко не все хирурги соблюдают методи-

ки, которые позволяют использовать этот доступ еще более эффективно. В частности, по данным одного из исследований, более 30% операторов не обеспечивают адекватный гемостаз и не оценивают ЛА перед выпиской. Половина хирургов США и более 90% хирургов из других стран никогда не используют ультразвуковой контроль для оценки проходимости ЛА [18]. Следовательно, ОЛА остается распространенным и недооцененным осложнением ТРД [3–6].

Интраоперационное введение антикоагулянтов, в частности определенных доз гепарина, показало свою эффективность в профилактике ОЛА [13]. Однако послеоперационное ведение пациентов на антикоагулянтной терапии было изучено недостаточно.

Единственным рандомизированным клиническим исследованием, посвященным изучению данного вопроса, является RIVARAD [19], в котором пациенты группы наблюдения получали Ривароксабан 10 мг 1 раз в день в течение 7 дней после процедуры, проходимость ЛА была оценена у них через 30 дней. Частота ОЛА в группе пациентов, принимающих Ривароксабан, составила 6,9%, в группе контроля – 13,0% (p = 0,011, ОШ = 0,5; 95% ДИ ОШ [0,27–0,91]). Больших кровотечений по BARC в исследовании не зарегистрировано, малых кровотечений – 2,3%, без статистически значимых различий между группами. В нашем исследовании получена гораздо большая разница в ОЛА между группами на сроке 1 мес. (3,3 и 14,7%). Мы связываем это с тем, что препарат принимался весь период, а не 7 дней; пациенты в обеих группах в нашем исследовании кроме ривароксабана получали один или два антиагреганта; также одним из ограничений исследования RIVARAD является использование низких доз гепарина при диагностических процедурах.

Полученные результаты по общей частоте ОЛА на 7-е сут (6,7%), через 1 мес. (9,0%) и через 3 мес. (8,7%) сопоставимы с основными современными исследованиями [6, 7, 14, 15]. Однако частота ОЛА в группе наблюдения была довольно высока – от 12,7 до 14,7% на различных сроках. На наш взгляд, это связано с более стандартизированными выборками в других исследованиях: с использованием у всех пациентов ультразвуковой навигации перед процедурой, ограничениями по диаметру артерии для включения в исследование, использованием тонкостенных и ультрасовременных интродьюсеров, наличием пациентов, принимающих антикоагулянты длительное время на постоянной основе.

Заслуживает отдельного внимания факт, что в группе наблюдения частота ОЛА в течение 3 мес. увеличилась, что схоже с наблюдениями и в других работах [4, 15]. Это может свидетельствовать о том, что ОЛА, возникающие в первые часы и сутки после процедуры, носят преимущественно тромботический характер, и назначение антикоагулянтов способствует значительному уменьшению их количества. В дальнейшем же ОЛА затрагивает непосредственно процессы в стенке ЛА, связанные с ремоделированием сосуда. Возможно, подобные механизмы могут происходить на достаточно продолжительном временном промежутке от индексной процедуры – 6 или 12 мес., что требует дополнительного изучения.

Для профилактики ОЛА нами был выбран риварок-

³ Bertrand O.F. Acute forearm muscle swelling post transradial catheterization and compartment syndrome: prevention is better than treatment! *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2010;75(3):366–368. DOI: [10.1002/ccd.22448](https://doi.org/10.1002/ccd.22448)

сабан как удобный к приему прямой оральный антикоагулянт с доказанным эффектом в улучшении функции эндотелия [20]. Настоящее исследование показало безопасность применения минимальной дозы прямого орального антикоагулянта со статистически значимым клиническим эффектом и безопасным по всем типам кровотечения BARC 1-5.

Учитывая, что в дальнейшем потребность в коронарных вмешательствах будет только расти, для эндоваскулярных хирургов и лечащих врачей важно сохранение проходимой артерии для последующих вмешательств. Наше исследование предлагает простое и безопасное решение для снижения риска ОЛА после ТРД. Однако ввиду ограниченного количества исследований и полученной информации по антикоагулянтной профилактике ОЛА необходимы дальнейшие крупные рандомизированные исследования.

Ограничения исследования

К ограничениям настоящего исследования относятся ограниченный период наблюдения: 7 дней, 1 мес. и 3 мес. На наш взгляд, максимально информативным будет проведение исследования со сроком наблюдения 12 мес. Также исследование является одноцентровым, что требует в будущем проведения многоцентровых иссле-

дований и создания внешней валидации. Кроме того, в исследовании принимали участие пациенты только с хронической коронарной болезнью, из которых была сформирована выборка по заданным критериям. Одним из ограничений было исключение пациентов с поражением почек и клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин., которые могут встречаться в реальной клинической практике у 5–10% представителей популяции. Учитывая выбранные нами критерии не включения, результаты исследования не могут быть применены к пациентам высокого геморрагического риска. Также можно предположить, что у пациентов, принимающих длительное время антикоагулянты, которые были исключены из настоящего исследования, количество ОЛА будет меньше. Однако данный тезис также требует всестороннего изучения.

Заключение

Назначение Ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день в течение 3 мес. является эффективным и безопасным методом профилактики ОЛА у пациентов после плановых интервенционных коронарных вмешательств, выполненных с применением ТРД.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

- Hamon M., Pristipino C., Di Mario C., et al. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention*. 2013;8(11):124–1251. DOI: [10.4244/eijv8i11a192](#) EDN: [RIBPAX](#)
- Fazel R., Rao S.V., Cohen D.J., et al. Radial vs femoral access for percutaneous coronary intervention: temporal trends and outcomes in the USA. *Eur. Heart J.* 2026;47(5):625–636. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaf426](#) EDN: [VGFYRN](#)
- Gatzopoulos D., Rigatou A., Kontopodis E., et al. Alternative access site choice after initial radial access site failure for coronary angiography and intervention. *J. Geriatr. Cardiol.* 2018;15(9):585–590. DOI: [10.11909/j.issn.1671-5411.2018.09.001](#)
- Коротких А.В., Бабунашвили А.М., Каледин А.Л. и др. Дистальный лучевой доступ как альтернатива классическому лучевому доступу при проведении коронароангиографий и чрескожных коронарных вмешательств. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):12–21. DOI: [10.15829/1560-4071-2024-5737](#) EDN: [LXDOEZ](#)
- Korotkikh A.V., Babunashvili A.M., Kaledin A.L., et al. Distal radial access as an alternative to classical radial access in coronary angiography and percutaneous coronary interventions. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):12–21. (In Russ.). DOI: [10.15829/1560-4071-2024-5737](#) EDN: [LXDOEZ](#)
- Jirous S., Bernat I., Slezak D., et al. Post-procedural radial artery occlusion and patency detection using duplex ultrasound vs. the reverse Barbeau test. *Eur. Heart J. Suppl.* 2020;22(Suppl.F):F23–F29. DOI: [10.1093/eurheartj/suaa095](#) EDN: [KCZWWY](#)
- Sinha S.K., Jha M.J., Mishra V., et al. Radial Artery Occlusion - Incidence, Predictors and Long-term outcome after TRANsradial Catheterization: clinico-Doppler ultrasound-based study (RAIL-TRAC study). *Acta Cardiol.* 2017;72(3):318–327. DOI: [10.1080/00015385.2017.1305158](#)
- Ognerubov D.V., Sedaghat A., Provatorov S.I., et al. A Randomized Trial Comparing Short versus Prolonged Hemostasis with Rescue Recanalization by Ipsilateral Ulnar Artery Compression: Impact on Radial Artery Occlusion-The RESCUE-RAO Trial. *J. Interv. Cardiol.* 2020;2020:7928961. DOI: [10.1155/2020/7928961](#) EDN: [OBUYDB](#)
- Li Z., Wang Y., Song J., et al. Distal radial access to prevent radial artery occlusion for STEMI patients (RAPID III): a randomized controlled trial. *BMC Med.* 2025;23(1):173. DOI: [10.1186/s12916-025-04005-1](#) EDN: [XLLHPZ](#)
- Коротких А.В., Бабунашвили А.М. Дистальный лучевой доступ – временные тенденции. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021;8(2):135–143. DOI: [10.24183/2409-4080-2021-8-2-135-143](#) EDN: [XFWHQK](#)
- Korotkikh A.V., Babunashvili A.M. Distal radial approach – current trends. *Endovascular surgery*. 2021;8(2):135–143. (In Russ.). DOI: [10.24183/2409-4080-2021-8-2-135-143](#) EDN: [XFWHQK](#)
- Pancholy S., Coppola J., Patel T., et al. Prevention of radial artery occlusion-patent hemostasis evaluation trial (PROPHET study): a randomized comparison of traditional versus patency documented hemostasis after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2008;72(3):335–340. DOI: [10.1002/ccd.21639](#)
- Pancholy S.B., Bernat I., Bertrand O.F., et al. Prevention of Radial Artery Occlusion After Transradial Catheterization: The PROPHET-II Randomized Trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2016;9(19):1992–1999. DOI: [10.1016/j.jcin.2016.07.020](#)
- Bernat I., Bertrand O.F., Rokyta R., et al. Efficacy and safety of transient ulnar artery compression to recanalize acute radial artery occlusion after transradial catheterization. *Am. J. Cardiol.* 2011;107(11):1698–701. DOI: [10.1016/j.amjcard.2011.01.056](#) EDN: [PGIEPL](#)
- Pancholy S.B. Comparison of the effect of intra-arterial versus intravenous heparin on radial artery occlusion after transradial catheterization. *Am. J. Cardiol.* 2009;104(8):1083–1085. DOI: [10.1016/j.amjcard.2009.05.057](#)
- Aminian A., Sgueglia G.A., Wiener M., et al. Distal Versus Conventional Radial Access for Coronary Angiography and Intervention: The DISCO RADIAL Trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2022;15(12):1191–1201. DOI: [10.1016/j.jcin.2022.04.032](#) EDN: [TDRUXK](#)
- Babunashvili A.M., Pancholy S., Zulkarnaev A.B., et al. Traditional Versus Distal Radial Access for Coronary Diagnostic and Revascularization Procedures: Final Results of the TENDERA Multicenter, Randomized Controlled Study. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2024;104(7):1396–1405. DOI: [10.1002/ccd.31271](#) EDN: [DAKUDY](#)
- Pancholy S.B., Bertrand O.F., Patel T. Comparison of a priori versus provisional heparin therapy on radial artery occlusion after transradial coronary angiography and patent hemostasis (from the PHARAOH Study). *Am. J. Cardiol.* 2012;110(2):173–176. DOI: [10.1016/j.amjcard.2012.03.007](#)
- Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(14):1319–1330. DOI: [10.1056/NEJMoa1709118](#) EDN: [XNRGDF](#)
- Shroff A.R., Fernandez C., Vidovich M.I., et al. Contemporary transradial access practices: Results of the second international survey. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2019;93(7):1276–1287. DOI: [10.1002/ccd.27989](#). Erratum in: *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2019;94(3):507. DOI: [10.1002/ccd.27989](#)
- Hammami R., Abid S., Jihen J., et al. Prevention of radial artery occlusion

with rivaroxaban after trans-radial access coronary procedures: The RIVARAD multicentric randomized trial. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1160459. DOI: [10.3389/fcvm.2023.1160459](https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1160459) EDN: [IPJWEQ](https://www.edn.net/IPJWEQ)

20. Pistrosch F., Matschke J.B., Schipp D., et al. Rivaroxaban compared with low-dose aspirin in individuals with type 2 diabetes and high

cardiovascular risk: a randomised trial to assess effects on endothelial function, platelet activation and vascular biomarkers. *Diabetologia.* 2021;64(12):2701–2712. DOI: [10.1007/s00125-021-05562-9](https://doi.org/10.1007/s00125-021-05562-9) EDN: [VOIIDV](https://www.edn.net/VOIIDV)

Информация о вкладе авторов

Коротких А.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка; Коротких А.В., Бабунашвили А.М. – написание и редактирование текста. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Коротких Александр Владимирович, канд. мед. наук, главный врач клиники кардиохирургии, Амурская ГМА, Благовещенск, Россия, e-mail: ssemioo@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9709-1097>.

Бабунашвили Автандил Михайлович, д-р мед. наук, профессор кафедры интервенционной кардиоангиологии, Сеченовский университет, Москва, Россия, e-mail: avtandil.babunashvili@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2269-7059>.

Поступила 07.05.2026;
рецензия получена 09.06.2026;
принята к публикации 30.06.2026.

Information on author contributions

Korotkikh A.V. – study concept and design, material collection and processing, statistical processing; Korotkikh A.V., Babunashvili A.M. – writing and editing of the text.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Aleksandr V. Korotkikh, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia, e-mail: ssemioo@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9709-1097>.

Avtandil M. Babunashvili, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Interventional Cardioangiology, Sechenov University, Moscow, Russia, e-mail: avtandil.babunashvili@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2269-7059>.

Received 07.05.2026;
review received 09.06.2026;
accepted for publication 30.06.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-141-147>
УДК 616.12-008.331.1:612.312:612.015.3

Salivary Uric Acid as a Non-Invasive Biomarker in Hypertensive Patients: A Comparative Cross-Sectional Study

Ahmed M.S.¹, Alsarraf A.M.F.¹, Shwani M.A.², Hamad Sh.A.², Hawezy D.²,
Ahmed O.S.³, Alraad A.S.⁴

¹ College of Medicine, University of Mosul, Mosul, Iraq

² Kurdistan Higher Council of Medical Specialties, Erbil, Iraq

³ Spitalul Universitar de Urgență Elias, Bucharest, Romania

⁴ Spitalul Grigore Alexandru, Bucharest, Romania

Abstract

Background. Hypertension is a leading global cause of cardiovascular morbidity and mortality. Uric acid (UA) is implicated in oxidative stress, endothelial dysfunction, and hypertensive pathophysiology. Salivary UA offers a non-invasive, cost-effective alternative to serum analysis.

Aim: To compare salivary UA levels in hypertensive adults against normotensive controls and evaluate its diagnostic utility.

Material and Methods. This prospective case-control study enrolled 60 adult hypertensive patients and 60 age- and sex-matched normotensive controls. Non-stimulated whole saliva (NWS) and stimulated whole saliva (SWS) were collected following a standardised protocol. Salivary UA concentrations were measured spectrophotometrically using a commercial QuantiChrom™ Uric Acid Assay Kit. Serum UA, total antioxidant capacity (TAC), and salivary flow rates were also assessed. Pearson correlation coefficients and receiver operating characteristic (ROC) analysis were applied for statistical evaluation.

Results. SWS UA was significantly higher in the hypertensive group (18.62 ± 3.27 µg/mg protein) versus controls (6.14 ± 1.92 µg/mg protein; $p < 0.001$). NWS UA was similarly elevated. Salivary UA in SWS correlated positively with systolic blood pressure ($r = 0.79$, $p < 0.001$), diastolic blood pressure ($r = 0.81$, $p < 0.001$), and serum UA ($r = 0.84$, $p < 0.001$). ROC analysis showed SWS UA had an AUC of 0.97 with sensitivity of 92% and specificity of 93% in differentiating hypertensive from normotensive individuals. Stimulated salivary flow was significantly lower in the hypertensive group.

Conclusion. Salivary UA, particularly measured in stimulated saliva, is markedly elevated in hypertensive patients and demonstrates strong diagnostic performance. It represents a promising non-invasive biomarker for hypertension screening and monitoring, warranting validation in larger multicentre studies.

Keywords: salivary uric acid; hypertension; oxidative stress; non-invasive biomarker; antioxidant capacity; endothelial dysfunction.

For citation: Ahmed M.S., Alsarraf A.M.F., Shwani M.A., Hamad Sh.A., Hawezy D., Ahmed O.S., Alraad A.S. Salivary Uric Acid as a Non-Invasive Biomarker in Hypertensive Patients: A Comparative Cross-Sectional Study. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2026;41(3):141–147. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-141-147>

Мочевая кислота в слюне как неинвазивный биомаркер у пациентов с артериальной гипертензией: перекрестное сравнительное исследование

Ахмед М.С.¹, Альсарраф А.М.Ф.¹, Швани М.А.², Хамад Ш.А.², Хавези Д.²,
Ахмед О.Ш.³, Альраад А.Ш.⁴

¹ Медицинский колледж, Мосульский университет, Мосул, Ирак

² Высший совет медицинских специальностей Курдистана, Эрбиль, Ирак

³ Университет неотложной помощи Элиаса, Бухарест, Румыния

⁴ Неотложная клиническая больница для детей «Григоре Александреску», Бухарест, Румыния

Аннотация

Актуальность. Артериальная гипертензия является основной причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Мочевая кислота вовлечена в окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию и патофизиологию гипертонии. Исследование мочевой кислоты в слюне представляет собой неинвазивную, экономически эффективную альтернативу сывороточному анализу.

Цель исследования: сравнить уровень мочевой кислоты в слюне у взрослых пациентов с артериальной гипертензией и у здоровых людей с нормальным артериальным давлением, а также оценить диагностическую ценность этого показателя.

Материал и методы. В проспективное исследование «случай-контроль» были включены 60 взрослых пациентов с артериальной гипертензией и 60 здоровых людей с нормальным артериальным давлением (контрольная группа), сопоставимых по возрасту и полу. Нестимулированная слюна и стимулированная слюна были собраны по стандартизированному протоколу. Концентрацию мочевой кислоты в слюне измеряли спектрофотометрически с использованием коммерческого набора QuantiChrom™ Uric Acid Assay Kit. Также оценивали мочевую кислоту в сыворотке, общую антиоксидантную способность (ТАС) и скорость слюноотделения. Для статистической обработки данных использовали коэффициенты корреляции Пирсона и анализ ROC.

Результаты. Уровень мочевой кислоты в стимулированной слюне был достоверно выше в группе гипертоников ($18,62 \pm 3,27$ мкг/мг белка) по сравнению с контрольной группой ($6,14 \pm 1,92$ мкг/мг белка; $p < 0,001$). Показатель мочевой кислоты в нестимулированной слюне был аналогично повышен в группе пациентов с артериальной гипертензией. Уровень мочевой кислоты в стимулированной слюне положительно коррелировал с систолическим артериальным давлением ($r = 0,79$; $p < 0,001$), диастолическим артериальным давлением ($r = 0,81$; $p < 0,001$) и уровнем мочевой кислоты в сыворотке ($r = 0,84$; $p < 0,001$). Согласно ROC анализу, уровень мочевой кислоты в стимулированной слюне имел самую высокую диагностическую эффективность среди проверенных параметров (AUC – 0,97, чувствительность – 92%, специфичность – 93%) для диагностики гипертонической болезни. Стимулированное слюноотделение было значительно ниже в группе гипертоников.

Выводы. Мочевая кислота представляет собой перспективный неинвазивный биомаркер для скрининга и мониторинга гипертонии, требующий валидации в более крупных многоцентровых исследованиях.

Ключевые слова:

мочевая кислота в слюне; артериальная гипертензия; окислительный стресс; неинвазивный биомаркер; антиоксидантная способность; эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования:

Ахмед М.С., Альсарраф А.М.Ф., Швани М.А., Хамад Ш.А., Хавези Д., Ахмед О.Ш., Альраад А.Ш. Мочевая кислота в слюне как неинвазивный биомаркер у пациентов с артериальной гипертензией: перекрестное сравнительное исследование. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2026;41(3):141–147. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-141-147>

Introduction

Hypertension (HTN) affects more than 1.28 billion adults worldwide and remains one of the leading causes of premature death from cardiovascular disease, stroke, and chronic kidney disease¹. Despite advances in antihypertensive pharmacotherapy, a substantial proportion of patients remain undiagnosed or inadequately controlled, partly because standard blood pressure (BP) measurements require clinical infrastructure and are subject to the “white coat” effect [1]. In this context, the identification of reliable, non-invasive biological markers of hypertension and target organ damage is of considerable clinical importance.

Uric acid (UA) is the terminal product of purine catabolism in humans, generated from hypoxanthine and xanthine through the action of xanthine oxidase [2]. In physiological conditions, UA functions as the predominant plasma antioxidant, accounting for approximately 70% of total plasma antioxidant activity. However, in conditions of excessive production or impaired renal clearance, UA assumes pro-inflammatory and pro-oxidant properties – promoting endothelial dysfunction, activating the renin-angiotensin-aldosterone system, and stimulating vascular smooth muscle proliferation – mechanisms directly relevant to the pathogenesis of hypertension [3, 4].

Saliva is an increasingly recognised diagnostic biofluid that reflects the systemic biochemical milieu while offering the advantage of non-invasive, painless, and simple collection [5]. Salivary UA is the principal salivary antioxidant, contributing 70–85% of total salivary antioxidant capacity (TSAC) [6]. A linear correlation between serum and salivary UA concentrations has been documented in several populations, suggesting that salivary UA may serve as a surrogate marker for systemic uric acid status [7].

Although prior reviews and cross-sectional studies have established associations between salivary UA and conditions such as gout, cancer, metabolic syndrome, and HIV infection, the literature on salivary UA in hypertension – particularly in adult populations – remains sparse [8]. Maciejczyk M., et al. [9] demonstrated in a paediatric hypertensive cohort that salivary UA in stimulated whole saliva (SWS) possessed an exceptionally high area under the receiver operating characteristic curve (AUC=0.98), with 94% sensitivity and 96% specificity for differentiating hypertensive from normotensive children. The Salurate study, a current prospective multicentre cohort, is evaluating weekly salivary UA self-monitoring as a predictor of hypertensive disorders of pregnancy [10]. However, an adult non-pregnant cohort has not been systematically studied.

The present study was therefore designed to: (i) compare salivary UA concentrations measured in both non-stimulated (NWS) and stimulated (SWS) whole saliva between adult hypertensive patients and normotensive controls; (ii) evaluate the correlation of salivary UA with blood pressure measurements and serum UA; and (iii) determine the diagnostic utility of salivary UA as a biomarker of hypertension using ROC analysis.

Material and Methods

This was a prospective, hospital-based case-control study conducted between April 2025 and March 2026. The

study was approved by the Institutional Ethics Committee (Kurdistan Higher Council of Medical Specialties, No. 1784, date 12-3-2025) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants prior to enrolment.

The sample size was calculated a priori using G*Power version 3.1 for a two-independent-group comparison (hypertensive vs. normotensive controls). The calculation was based on the expected difference in stimulated salivary uric acid levels derived from the pilot findings reported by Maciejczyk M. et al. [9], which demonstrated a large effect size between hypertensive and normotensive subjects. Assuming a two-tailed hypothesis, an effect size (Cohen's *d*) of 0.80, an alpha error probability of 0.05, and a statistical power of 90% ($\beta = 0.10$), the minimum required sample size was estimated at 53 participants per group. To compensate for potential dropouts, incomplete saliva samples, or laboratory exclusions, the sample size was increased by approximately 10%, resulting in a final recruitment target of 60 participants in each group (total $n = 120$).

The hypertension group consisted of 60 adults (≥ 18 years) with established primary (essential) hypertension, defined according to the 2023 ESH/ESC guidelines as office systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mmHg on at least two occasions, or on stable antihypertensive monotherapy for ≥ 6 months. The control group comprised 60 age- and sex-matched normotensive volunteers recruited from hospital staff and community outreach, with no personal or family history of hypertension, with BP values below 130/85 mmHg on two independent readings.

Exclusion criteria for both groups included: (i) secondary hypertension (renovascular, endocrine, or drug-induced); (ii) known diabetes mellitus, chronic kidney disease (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²), or hepatic impairment; (iii) active oral infection, periodontal disease, xerostomia, or oral malignancy (as these conditions directly alter salivary composition); (iv) current use of medications known to affect UA levels (allopurinol, febuxostat, loop diuretics, aspirin > 325 mg/day); (v) current or recent (within 4 weeks) use of antibiotics, vitamin supplements, or non-steroidal anti-inflammatory drugs; (vi) pregnancy; Smoking or tobacco chewing; (vii) and (viii) inability to provide informed consent.

Office blood pressure was measured in the non-dominant arm using a validated oscillometric device (Omron M6 Comfort) following a minimum of 5 minutes of seated rest, with the arm and back supported. Three consecutive readings were taken at 2-minute intervals and the average of the second and third measurements was used for analysis. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed where clinically appropriate to confirm hypertension diagnosis using a Mobil-O-Graph 24-hour monitor.

All participants were instructed to fast for at least 8 hours, refrain from tooth brushing for 2 hours prior to sampling, and avoid caffeine, tobacco, and physical exertion for at least 30 minutes before collection. Saliva was collected between 8:00 and 10:00 a.m. to minimise circadian variation. Patients were instructed to abstain from antihypertensive medications on the morning of collection; however, for ethical reasons, patients on long-acting medications provided samples prior to their daily dose.

¹ World Health Organization. Hypertension. WHO Fact Sheet. 2023 [cited 2026 Jan 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>

The collection protocol followed that described by Maciejczyk M., et al. [10] and Kamodyová N., et al. [12]. Briefly, participants rinsed their oral cavities twice with distilled water at room temperature. Saliva was collected in a sitting position with the head slightly inclined forward, minimising facial and lip movements. The first minute of secretion was discarded. Non-stimulated whole saliva (NWS) was collected by passive drooling for 15 minutes into a sterile, pre-cooled Falcon-type tube placed in ice. Stimulated whole saliva (SWS) was subsequently collected for 5 minutes by applying 10 µl of 2% (w/w) citric acid to the tip of the tongue every 30 seconds to induce salivation. The volume collected was measured immediately using a calibrated pipette. Salivary flow rates (mL/min) were calculated by dividing the volume collected by collection time. Hyposalivation was defined as NWS flow < 0.2 mL/min and SWS flow < 0.9 mL/min.

Immediately after collection, samples were centrifuged at $3,000 \times g$ for 20 minutes at 4°C. To prevent oxidative degradation, 10 µl of 0.5 M butylated hydroxytoluene (BHT) per 1 mL saliva was added to the supernatant. Aliquots were stored at -80°C and analysed within 3 months of collection. Samples with visible blood contamination were excluded.

Uric acid concentration in saliva and serum was determined spectrophotometrically using a commercial UASure II Uric Acid Test Kit (Apex Biotechnology Corp. Hsinchu, Taiwan). The assay is based on the formation of a coloured complex of uric acid with iron ions and 2,4,6-tripyridyl-s-triazine (TPTZ), measured at 490 nm. All measurements were performed in duplicate and absorbance was recorded with an Infinite M200 PRO Multimode Microplate Reader. Results were expressed as µg of uric acid per mg of total protein for salivary measurements, and as µmol/L for serum measurements.

Total protein content in saliva was determined using the bicinchoninic acid (BCA) method with a commercial kit (Thermo Scientific Pierce BCA Protein Assay), using bovine serum albumin (BSA) as the standard. Total antioxidant capacity (TAC) was determined by the spectrophotometric ABTS method, measuring changes in absorbance of the ABTS radical cation (ABTS•+) at 660 nm, with results calculated from a Trolox standard curve and expressed in µmol/mg protein [13].

Serum uric acid was measured using a standard enzymatic colorimetric method on a Cobas 8000 automated analyser (Roche Diagnostics). Standard haematological and biochemical panels (creatinine, fasting glucose, lipid profile, full blood count) were performed in the hospital laboratory on the same day of saliva collection.

All participants underwent a standardised dental examination by an experienced dentist to exclude those with poor oral hygiene or active periodontal disease. The Approximal Plaque Index (API), Gingival Index (GI), and Sulcus Bleeding Index (SBI) were recorded. Participants with API >20%, GI >0.5, or SBI >0.5 were excluded, as periodontal disease and dental caries are recognised confounders for salivary oxidative stress markers [14].

Data were tested for normality using the Shapiro-Wilk test. Between-group comparisons were made using Student's independent t-test for normally distributed variables. Categorical variables were compared using the chi-squared test. The Pearson correlation coefficient (r) was used to assess relationships between salivary UA and clinical parameters. To evaluate the ability of the identified predictors to distinguish hypertension, ROC analysis was performed, including calculation of the area under the curve (AUC),

optimal cut-off values, sensitivity, and specificity using the Youden index. A p -value of <0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed using SPSS v28.0 (IBM, USA) and GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, CA, USA).

Results

A total of 120 participants were enrolled: 60 hypertensive patients (32 males, 28 females; mean age 48.3 ± 9.2 years) and 60 normotensive controls (30 males, 30 females; mean age 47.6 ± 10.1 years). The two groups were well matched for age and sex distribution ($p > 0.05$ for both). Hypertensive patients had significantly higher systolic BP (146.3 ± 11.4 vs 118.5 ± 8.2 mmHg; $p < 0.001$), diastolic BP (91.2 ± 8.7 vs 76.4 ± 6.5 mmHg; $p < 0.001$), while serum creatinine, fasting glucose, and total cholesterol were compared to controls (Table 1). Forty-two of the 60 hypertensive patients (70%) were on antihypertensive therapy (ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, or calcium channel blockers). No participant exceeded one antihypertensive agent. Dental examination confirmed no significant differences in oral hygiene or gingival status between the groups.

Table 1. Clinical characteristics of hypertensive patients and normotensive controls

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией и нормотензивной контрольной группы

Variable	Hypertensive Group ($n = 60$)	Control Group ($n = 60$)	p
Age (years), mean±SD	48.3±9.2	47.6±10.1	0.692
Sex (Male/Female)	32/28	30/30	0.712
BMI (kg/m ²), mean±SD	26.4±3.5	25.2±3.1	0.083
SBP (mmHg), mean±SD	146.3±11.4	118.5±8.2	<0.001
DBP (mmHg), mean±SD	91.2±8.7	76.4±6.5	<0.001
Duration of hypertension (years)	6.8±4.3	N/A	
Antihypertensive medication n (%)	42 (70%)	0 (0%)	
Serum creatinine (mg/dL)	0.85±0.18	0.82±0.15	0.342
Fasting glucose (mg/dL)	92.4±10.2	89.7±9.8	0.152
Total cholesterol (mg/dL)	178±32	165±28	0.062

Note: SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, BMI – body mass index, SD – standard deviation, N/A – not applicable.

Salivary UA concentrations in both NWS and SWS were significantly elevated in the hypertensive group compared to controls. In stimulated saliva, UA was 18.62 ± 3.27 µg/mg protein in hypertensive patients vs. 6.14 ± 1.92 µg/mg protein in controls ($p < 0.001$). Similarly, NWS UA was 5.84 ± 1.43 vs. 2.21 ± 0.78 µg/mg protein ($p < 0.001$). Serum UA was also significantly higher in the hypertensive group (401.7 ± 68.4 vs. 298.3 ± 52.1 µmol/L; $p < 0.001$). Total antioxidant capacity in both NWS and SWS was significantly higher in hypertensive patients, consistent with the compensatory antioxidant response to increased reactive oxygen species (ROS) production. Stimulated salivary flow was significantly lower in the hypertensive group (0.87 ± 0.11 vs. 1.76 ± 0.14 mL/min; $p < 0.001$), with 28 hypertensive patients (47%) meeting the criterion for hyposalivation in SWS. These results are summarised in Table 2.

In the hypertensive group, SWS UA correlated strongly and positively with SBP ($r = 0.79$, $p < 0.001$), DBP ($r = 0.81$, $p < 0.001$), and serum UA ($r = 0.84$, $p < 0.001$). NWS UA

Table 2. Salivary and serum uric acid and antioxidant parameters in hypertensive patients and controls

Таблица 2. Содержание мочевой кислоты и антиоксидантные параметры в слюне и сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертензией и контрольной группы

Parameter	Hypertensive Group (n = 60)	Control Group (n = 60)
Salivary UA – NWS (µg/mg protein)	5.84±1.43	2.21±0.78*
Salivary UA – SWS (µg/mg protein)	18.62±3.27	6.14±1.92*
Serum UA (µmol/L)	401.7±68.4	298.3±52.1*
TAC – NWS (µmol/mg protein)	1.84±0.41	0.91±0.28*
TAC – SWS (µmol/mg protein)	2.13±0.58	0.98±0.31*
Salivary flow – NWS (mL/min)	0.41±0.06	0.48±0.05*
Salivary flow – SWS (mL/min)	0.87±0.11*	1.76±0.14

Note: NWS – non-stimulated whole saliva, SWS – stimulated whole saliva, UA – uric acid, TAC – total antioxidant capacity. * $p < 0.001$ vs. hypertensive group.

also correlated significantly with SBP ($r = 0.61$, $p < 0.001$) and DBP ($r = 0.58$, $p < 0.001$). Moderate correlations were identified between SWS UA and BMI ($r = 0.44$, $p = 0.003$) and between SWS UA and serum creatinine ($r = 0.39$, $p = 0.008$). In the control group, no significant correlations were observed between salivary UA and blood pressure. All statistically significant correlations are presented in Table 3.

Table 3. Pearson correlations between salivary uric acid and clinical parameters in the hypertensive group

Таблица 3. Корреляции Пирсона между содержанием мочевой кислоты в слюне и клиническими параметрами в группе пациентов с артериальной гипертензией

Pair of Variables	<i>r</i>	<i>p</i> -value
SWS UA and SBP	0.79	<0.001
SWS UA and DBP	0.81	<0.001
SWS UA and Serum UA	0.84	<0.001
NWS UA and SBP	0.61	<0.001
NWS UA and DBP	0.58	<0.001
SWS UA and BMI	0.44	0.003
SWS UA and serum creatinine	0.39	0.008

Note: SWS – stimulated whole saliva, NWS – non-stimulated whole saliva, UA – uric acid, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, BMI – body mass index.

ROC analysis demonstrated that SWS UA had the highest diagnostic performance among the parameters tested, with an AUC of 0.97 (95% CI: 0.93–1.00), sensitivity of 92%, and specificity of 93% at an optimal cut-off value of > 9.8 µg/mg protein. NWS UA also performed well (AUC = 0.88, sensitivity 78%, specificity 81%). Serum UA, while significantly elevated, showed lower discriminatory performance (AUC = 0.79). These findings are presented in Table 4.

Table 4. ROC analysis of salivary and serum uric acid as biomarkers for hypertension

Таблица 4. ROC-анализ слюнной и сывороточной мочевой кислоты в качестве биомаркеров артериальной гипертензии

Parameter	AUC	95% CI	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)
SWS UA (µg/mg protein)	0.97	0.99-1.00	>9.8	92	93
NWS UA (µg/mg protein)	0.88	0.95-1.00	>3.6	78	81
Serum UA (µmol/L)	0.79	0.83-0.94	>352	72	74
TAC SWS (µmol/mg protein)	0.83	0.92-0.99	>1.52	79	80

Note: AUC – area under the ROC (Receiver Operating Characteristic) curve, NWS – non-stimulated whole saliva, SWS – stimulated whole saliva, UA – uric acid, TAC – total antioxidant capacity.

Discussion

To our knowledge, this is among the first prospective case-control studies to rigorously evaluate salivary UA as a non-invasive biomarker of essential hypertension in an adult population, incorporating both NWS and SWS measurements and a full redox antioxidant profile alongside a standardised saliva collection protocol. The central finding – that salivary UA, particularly in stimulated saliva, is markedly elevated in hypertensive adults and strongly correlated with blood pressure – builds upon and extends the findings of Maciejczyk, et al. [10] in hypertensive children, and is consistent with the emerging evidence implicating UA in hypertensive pathophysiology.

The significantly elevated salivary UA in the hypertensive group can be understood through the lens of xanthine oxidase (XO) biology. In hypertension, oxidative stress drives upregulation of XO activity, the enzyme responsible for the terminal steps of purine catabolism [3]. XO simultaneously generates UA and superoxide radicals ($O_2^{\bullet-}$), thereby creating a dual biological burden: elevated UA on the one hand, and increased ROS on the other. This was reflected in our data by the significantly elevated total antioxidant capacity (TAC) in both NWS and SWS of hypertensive patients – a finding that appears counterintuitive but represents an adaptive response of the antioxidant barrier to the increased oxidant load, as also demonstrated by Maciejczyk M. et al [9] UA itself, as the predominant salivary antioxidant (contributing 70–85% of TSAC7), would be expected to increase proportionally with this adaptive upregulation.

The paradoxical pro-oxidant role of UA at high concentrations is now well recognised. When UA reacts with peroxynitrite – formed during the combination of superoxide and nitric oxide (NO) – it generates highly reactive amino carbonyl radicals capable of alkylating biomolecules, a process particularly prominent during oxidative/nitrosative stress conditions [15]. This mechanism explains why elevated UA, despite being the body's primary liquid-phase antioxidant, is also consistently associated with hypertension, cardiovascular disease, and metabolic syndrome [3, 4]. In our correlational analysis, the strong positive correlation between SWS UA and both SBP ($r = 0.79$) and DBP ($r = 0.81$) further supports this mechanistic framework, as it implies that the higher the blood pressure – and by extension the greater the systemic oxidative/nitrosative stress – the greater the salivary UA elevation.

The linear relationship between salivary and serum UA ($r = 0.84$ in SWS) observed in our study is consistent with prior literature. Shibasaki K., et al. [16] demonstrated a statistically significant linear correlation between serum and salivary UA in 244 subjects across different UA status groups, and proposed salivary UA as a substitute for blood UA measurement. This was further corroborated by Zhao J.

and Huang Y. [17] who showed that salivary UA tracks serum UA changes during urate-lowering therapy in patients with chronic gouty arthropathy, with a consistent ratio between compartments. Our findings support these observations and extend them to the hypertensive context in adults.

The ROC performance of SWS UA in our study (AUC = 0.97, sensitivity 92%, specificity 93%) is remarkably similar to the paediatric data reported by Maciejczyk M., et al. [9] (AUC = 0.98, sensitivity 94%, specificity 96%), suggesting that the discriminatory power of salivary UA for hypertension may be robust across the age spectrum. Importantly, SWS UA outperformed both NWS UA and serum UA in terms of diagnostic accuracy. This is likely because stimulated saliva, predominantly produced by the parotid glands, is secreted in higher volumes and is less susceptible to the dilutional and contamination effects that can affect NWS. Stimulation also promotes a more reproducible sample with higher protein concentrations, facilitating normalisation of UA values. Clinically, SWS UA emerges as the preferred candidate for a point-of-care saliva test.

The finding of reduced stimulated salivary flow in the hypertensive group is clinically relevant. Hyposalivation in hypertension may result from the reduced bioavailability of nitric oxide (NO), which plays a critical role in the parasympathetic regulation of salivary gland secretion [18]. Reduced NO bioavailability – a hallmark of hypertensive endothelial dysfunction – leads to impaired opening of aquaporin water channels in salivary secretory cells, resulting in decreased saliva production. This has direct clinical implications: patients with hypertension may be at increased risk of xerostomia, dental caries, and oral mucosal infections, reinforcing the importance of dedicated dental care in this population [9, 14].

From a translational perspective, our findings are highly relevant in the context of emerging salivary UA monitoring technologies. The Salurate system described by Chmielewska B., et al. [10] – a non-invasive, home-use colorimetric test with a smartphone application – represents a practical vehicle for delivering such a test in the community setting. While Salurate is currently being validated specifically for hypertensive disorders of pregnancy, the underlying platform could, in principle, be adapted for chronic hypertension monitoring in the general adult population. The simplicity of saliva collection, freedom from needle phobia and venepuncture risks, and suitability for home-based monitoring represent meaningful advantages over serum testing, particularly for elderly patients, those with needle phobia, or populations in resource-limited settings [8, 19].

There are several limitations to acknowledge. First, as a single-centre study, our sample may not fully represent the heterogeneity of hypertensive presentations. Second, the cross-sectional nature of the comparison limits causal inference; longitudinal data would be required to determine whether salivary UA rises before, concurrently with, or after the onset of elevated blood pressure. Third, although we excluded patients on allopurinol and other UA-modulating medications, it is possible that antihypertensive drugs – particularly ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers – influence salivary composition indirectly via haemodynamic effects on salivary gland perfusion. Fourth, dietary purine intake was not controlled, which is a recognised confounder of UA levels. Future studies should incorporate dietary assessment tools and measure salivary UA serially over time to account for intra-individual variability. Fifth, we did not assess secondary

oxidative stress markers such as malondialdehyde (MDA), advanced glycation end-products (AGE), or peroxynitrite, which would have provided a more complete characterisation of the salivary redox microenvironment.

Conclusion

This study demonstrates that salivary uric acid, measured in stimulated whole saliva, is significantly elevated in adults with essential hypertension compared to normotensive controls and exhibits strong positive correlations with systolic and diastolic blood pressure. The diagnostic performance of SWS UA (AUC = 0.97, sensitivity 92%, specificity 93%) suggests it may serve as a reliable, non-invasive new biomarker for identifying hypertension. The linear relationship between salivary and serum UA further validates saliva as a surrogate biological matrix for UA assessment. Reduced stimulated salivary flow in hypertensive patients highlights the need for heightened dental surveillance in this population. Larger multicentre prospective studies with longitudinal follow-up are warranted to validate these findings, establish reference intervals for salivary UA in hypertensive adults, and explore the clinical utility of home-based salivary UA self-monitoring systems in chronic hypertension management.

Литература / References

1. Poulter N.R., Prabhakaran D., Caulfield M. Hypertension. *Lancet*. 2015;386(9995):801–812. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)61468-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61468-9)
2. Glantzounis G.K., Tsimoyiannis E.C., Kappas A.M., Galaris D.A. Uric acid and oxidative stress. *Curr. Pharm. Des.* 2005;11(32):4145–4151. DOI: [10.2174/138161205774913255](https://doi.org/10.2174/138161205774913255)
3. Bainbridge S.A., Roberts J.M. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta*. 2008;29(Suppl. A):S67–72. DOI: [10.1016/j.placenta.2007.11.001](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2007.11.001)
4. Colmenares-Mejia C.C., Quintero-Lesmes D.C., Bautista-Niño P.K., et al. Uric acid and risk of pre-eclampsia: results from a large case-control study and meta-analysis of prospective studies. *Sci. Rep.* 2023;13(1):3018. DOI: [10.1038/s41598-023-29651-4](https://doi.org/10.1038/s41598-023-29651-4)
5. Liu J., Duan Y. Saliva: a potential media for disease diagnostics and monitoring. *Oral. Oncol.* 2012;48(7):569–577. DOI: [10.1016/j.oraloncology.2012.01.021](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.01.021)
6. Jaiswal A., Madaan S., Acharya N., et al. Salivary uric acid: a noninvasive wonder for clinicians? *Cureus*. 2021;13(11):e19649. DOI: [10.7759/cureus.19649](https://doi.org/10.7759/cureus.19649)
7. Wang Q., Wen X., Kong J. Recent progress on uric acid detection: a review. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2020;50(4):359–375. DOI: [10.1080/10408347.2019.1637711](https://doi.org/10.1080/10408347.2019.1637711)
8. Vernerová A., Kujovská Krčmová L., Melichar B., Švec F. Non-invasive determination of uric acid in human saliva in the diagnosis of serious disorders. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;59(5):797–812. DOI: [10.1515/cclm-2020-1533](https://doi.org/10.1515/cclm-2020-1533)
9. Maciejczyk M., Taranta-Janusz K., Wasilewska A., et al. A case-control study of salivary redox homeostasis in hypertensive children. Can salivary uric acid be a marker of hypertension? *J. Clin. Med.* 2020;9(3):837. DOI: [10.3390/jcm9030837](https://doi.org/10.3390/jcm9030837)
10. Chmielewska B., Reading I., Bhide A., et al. Validation of salivary uric acid remote self-monitoring for early prediction of hypertensive disorders of pregnancy: study protocol for a prospective, observational, multicentre cohort study. *BMJ Open*. 2025;15:e094421. DOI: [10.1136/bmjopen-2024-094421](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-094421)
11. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071. DOI: [10.1097/hjh.00000000000003480](https://doi.org/10.1097/hjh.00000000000003480)
12. Kamodyová N., Tóthová L., Celec P. Salivary markers of oxidative stress and antioxidant status: influence of external factors. *Dis. Markers*. 2013;34(5):313–21. DOI: [10.3233/DMA-130975](https://doi.org/10.3233/DMA-130975)
13. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin. Biochem.* 2004;37(4):277–285. DOI: [10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015)
14. Zukowski P., Maciejczyk M., Waszkiel D. Sources of free radicals and

- oxidative stress in the oral cavity. *Arch. Oral. Biol.* 2018;92:8–17. DOI: [10.1016/j.archoralbio.2018.04.018](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.04.018)
15. Gersch C., Pali S.P., Imaram W., et al. Reactions of peroxynitrite with uric acid: formation of reactive intermediates, alkylated products and triuret, and in vivo production of triuret under conditions of oxidative stress. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2009;28(2):118–149. DOI: [10.1080/15257770902736400](https://doi.org/10.1080/15257770902736400)
 16. Shibasaki K., Kimura M., Ikarashi R., et al. Uric acid concentration in saliva and its changes with the patients receiving treatment for hyperuricemia. *Metabolomics.* 2012;8(3):484–491. DOI: [10.1007/s11306-011-0334-z](https://doi.org/10.1007/s11306-011-0334-z)
 17. Zhao J., Huang Y. Salivary uric acid as a noninvasive biomarker for monitoring the efficacy of urate-lowering therapy in a patient with chronic gouty arthropathy. *Clin. Chim. Acta.* 2015;450:115–120. DOI: [10.1016/j.cca.2015.08.005](https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.08.005)
 18. Proctor G.B., Carpenter G.H. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Auton. Neurosci.* 2007;133(1):3–18. DOI: [10.1016/j.cca.2015.08.005](https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.08.005)
 19. Stolbikova M.E., Gaydukova I.Z., Sapozhnikov G.A., et al. Salivary uric acid as a biomarker for noninvasive diagnosis of diseases associated with purine metabolism disorder and methods for its determination. *Russian Medical Inquiry.* 2025;9(3):167–174. (In Russ.). DOI: [10.32364/2587-6821-2025-9-3-4](https://doi.org/10.32364/2587-6821-2025-9-3-4) EDN: [UXQRAT](https://doi.org/10.32364/2587-6821-2025-9-3-4)
 Столбикова М.Е., Гайдукова И.З., Сапожников Г.А. и др. Слюнная мочевая кислота как биомаркер для неинвазивной диагностики заболеваний, связанных с нарушениями пуринового обмена, и методы ее определения. *Российский медицинский опрос.* 2025;9(3):167–174. DOI: [10.32364/2587-6821-2025-9-3-4](https://doi.org/10.32364/2587-6821-2025-9-3-4) EDN: [UXQRAT](https://doi.org/10.32364/2587-6821-2025-9-3-4)

Information on author contributions

Mustafa S. Ahmed – Conceptualization, Methodology, Investigation, Data curation, Formal analysis, and Writing – original draft; Arwa M. F. Alsarraf – Supervision, Project administration, Validation, and Writing – review & editing; Mohammed A. Shwani – Methodology, Investigation, Data curation, and Writing – review & editing; Shehab A. Hamad – Conceptualization, Methodology, Supervision, Project administration, Validation, and Writing – review & editing; Dahat Hawezi – Investigation, Data curation, Formal analysis, and Validation; Osamah S. Ahmed – Investigation, Data curation, and Writing – review & editing; Ahmed S. Alraad – Methodology, Investigation, Validation, and Writing – review & editing. All authors critically reviewed the manuscript, approved the final version, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Mustafa S. Ahmed, Medical student, College of Medicine, University of Mosul, Mosul, Iraq, e-mail: Mustafa.23hm477@student.uomosul.edu.iq; <http://orcid.org/0009-0008-1796-5593>.

Arwa M. F. Alsarraf, Assistant Professor, Consultant Cardiologist, College of Medicine, University of Mosul, Mosul, Iraq, e-mail: arwamf.alsarraf@uomosul.edu.iq; <http://orcid.org/0000-0002-7202-7427>.

Mohammed A. Shwani, Assistant Professor, Urology, Kurdistan Higher Council of Medical Specialties, Erbil, Iraq, e-mail: drmalshwani@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-5666-0938>.

Shehab A. Hamad, Professor of Oral and Maxillofacial Surgery, Kurdistan Higher Council of Medical Specialties, Erbil, Iraq, e-mail: shehab.ahmed@khcms.edu.krd; <http://orcid.org/0009-0005-5696-7987>.

Dahat Hawezi, Lecturer of Internal Medicine, Kurdistan Higher Council of Medical Specialties, Erbil, Iraq, e-mail: dahat.hawezi@khcms.edu.krd; <http://orcid.org/0000-0003-4162-9959>.

Osamah S. Ahmed, General Surgery Trainee, Spitalul Universitar de Urgență Elias, Bucharest, Romania, e-mail: osammmaaaa@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0001-5061-3038>.

Ahmed S. Alraad, General Surgery Trainee, Spitalul Grigore Alexandru, Bucharest, Romania, e-mail: alraadahmed@yahoo.com; <http://orcid.org/0009-0002-1282-3883>.

Received 08.05.2026;

review received 25.05.2026;

accepted for publication 03.06.2026.

Информация о вкладе авторов

Мустафа С. Ахмед – концептуализация, методология, исследование, обработка данных, формальный анализ и написание – оригинальный черновик; Арва М. Ф. Альсарраф – руководство проектом, администрирование проекта, проверка достоверности данных, написание, рецензирование и редактирование статьи; Мохаммед А. Швани – методология, исследование, обработка данных и написание – обзор и редактирование; Шехаб А. Хамад – концептуализация, методология, руководство, администрирование, валидация и написание проекта – обзор и редактирование; Дахат Хавези – исследование, курирование данных, формальный анализ и валидация; Осама С. Ахмед – исследование, курирование данных и написание – обзор и редактирование; Ахмед С. Алрад – методология, исследование, валидация и написание – обзор и редактирование. Все авторы критически оценили рукопись, одобрили окончательную версию и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Мустафа Ахмед, студент, медицинский колледж, Университет Мосула, Мосул, Ирак, e-mail: Mustafa.23hm477@student.uomosul.edu.iq; <http://orcid.org/0009-0008-1796-5593>.

Арва Махмуд Фузи Альсарраф, доцент, врач-кардиолог-консультант, Медицинский колледж, Университет Мосула, Мосул, Ирак, e-mail: arwamf.alsarraf@uomosul.edu.iq; <http://orcid.org/0000-0002-7202-7427>.

Мухаммад Абдулла Швани, доцент, урология, Высший совет медицинских специальностей Курдистана, Эрбиль, Ирак, e-mail: drmalshwani@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-5666-0938>.

Шехаб Хамад, профессор челюстно-лицевой хирургии, Высший совет медицинских специальностей Курдистана, Эрбиль, Ирак, e-mail: shehab.ahmed@khcms.edu.krd; <http://orcid.org/0009-0005-5696-7987>.

Дахад Хавези, преподаватель по специальности внутренние болезни, Высший совет медицинских специальностей Курдистана, Эрбиль, Ирак, e-mail: dahat.hawezi@khcms.edu.krd; <http://orcid.org/0000-0003-4162-9959>.

Осама Шехад Ахмед, стажер по общей хирургии, Университет неотложной помощи Элиаса, Бухарест, Румыния, e-mail: osammmaaaa@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0001-5061-3038>.

Ахмед Шехаб Альраад, стажер по общей хирургии, Неотложная клиническая больница для детей «Григоре Александреску», Бухарест, Румыния, e-mail: alraadahmed@yahoo.com; <http://orcid.org/0009-0002-1282-3883>.

Поступила 08.05.2026;
 рецензия получена 25.05.2026;
 принята к публикации 03.06.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-148-154>
УДК 616.126.52-007.271-089.844-77-073.756.8

Потенциальные анатомические предикторы госпитальных осложнений после трансфеморального протезирования аортального клапана протезом МедИнж: пилотное исследование

Богданов Ю.И., Кручинкина Е.В., Кужелева Е.А., Баев А.Е., Пекарский С.Е., Гергерт Е.С., Суслов И.В., Мочула А.В., Рябов В.В., Завадовский К.В.,

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

До недавнего времени на Российском рынке из существующих транскатетерных синтетических аортальных протезов присутствовали лишь протезы с транспикальной или трансаортальной системой доставки. В нашей стране разработан синтетический протез с новой трансфеморальной системой доставки, однако результаты его применения в литературе не представлены.

Цель исследования. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (панаортографии) оценить частоту развития госпитальных осложнений в ранний послеоперационный период после транскатетерного протезирования аортального клапана протезом МедИнж у пациентов с дегенеративным стенозом аортального клапана и выявить их потенциальные анатомические предикторы.

Материал и методы. Проведено одноцентровое пилотное исследование. В исследование включались пациенты с верифицированным тяжелым стенозом аортального клапана: эффективная площадь отверстия аортального клапана не более 1,0 см²; средний трансклапанный градиент 40 мм рт. ст. и более. Всем пациентам проведено трансфеморальное протезирование с целью коррекции дегенеративного тяжелого стеноза аортального клапана с применением синтетического протеза МедИнж. Операции выполнены в период с 2023 по 2025 гг.

Результаты. Всего было включено 30 пациентов среднего и высокого хирургического риска, медиана возраста – 75 (68,5; 77,5) лет; 27% составляли мужчины. Частота госпитальных осложнений составила 27% (ОНМК 7%, желудочковые аритмии 7%, острый тромбоз общей подвздошной артерии 7%, острая ишемия миокарда 3%, лимфоцеле 3%). Шансы развития осложнений при проведении транскатетерного протезирования аортального клапана (TAVR) повышаются при наличии минимального диаметра общей подвздошной артерии на стороне оперативного доступа $\leq 10,5$ мм (ОШ = 19,2; 95%ДИ ОШ 1,844–199,9); при значении продольного диаметра наружной подвздошной артерии $\leq 7,75$ мм (ОШ = 25,5; 95%ДИ ОШ 2,5–276); при значении поперечного диаметра $\leq 8,2$ мм (ОШ = 8; 95%ДИ ОШ 1,2–55).

Выводы. Среди пациентов среднего и высокого риска с тяжелым симптоматическим аортальным стенозом, после трансфеморального протезирования аортального клапана протезом МедИнж, частота госпитальных осложнений составила 27%, в том числе сосудистые осложнения – 7%. Результаты МСКТ панаортографии позволяют предположить, что диаметр общих подвздошных артерий, минимальный диаметр общей подвздошной артерии, продольный и поперечный диаметры наружных подвздошных артерий на стороне оперативного доступа являются потенциальными анатомическими предикторами, ассоциированными с развитием сосудистых осложнений после проведения TAVR.

Ключевые слова:	аортальный клапан; аортальный стеноз; компьютерная томография; трансфеморальное протезирование аортального клапана; клиническое исследование; трансфеморальный протез МедИнж.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	проведение исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Богданов Юрий Игоревич, e-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

© Богданов Ю. И., Кручинкина Е. В., Кужелева Е. А., Баев А. Е., Пекарский С. Е., Гергерт Е. С., Суслов И. В., Мочула А. В., Рябов В. В., Завадовский К. В., 2026

Для цитирования:

Богданов Ю.И., Кручинкина Е.В., Кужелева Е.А., Баев А.Е., Пекарский С.Е., Гергерт Е.С., Суслов И.В., Мочула А.В., Рябов В.В., Завадовский К.В. Потенциальные анатомические предикторы госпитальных осложнений после трансфеморального протезирования аортального клапана протезом МедИнж: пилотное исследование. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2026;41(3):148–154. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-148-154>

Potential anatomical predictors of in-hospital complications following transfemoral aortic valve replacement with the MedInzh prosthesis: a pilot study

Bogdanov Yu.I., Kruchinkina E.V., Kuzheleva E.A., Baev A.E., Pekarskiy S.E., Gergert E.S., Suslov I.V., Mochula A.V., Ryabov V.V., Zavadovsky K.V.,

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
(Cardiology Research Institute, TNRMС). 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Until recently, the only transcatheter synthetic aortic prostheses available on the Russian market were those with transapical or transaortic delivery systems. A synthetic prosthesis with a novel transfemoral delivery system has been developed in our country; however, the literature contains no data on the results of its use.

Aim: To assess the incidence of in-hospital complications in the early postoperative period following transcatheter aortic valve replacement (TAVR) with the MedInzh prosthesis in patients with degenerative aortic valve stenosis, based on multislice computed tomography (panaortography) data (MSCT), and to identify their potential anatomical predictors.

Material and methods. This clinical trial is a prospective, single-center pilot study included patients with confirmed severe aortic stenosis: effective aortic valve orifice area of ≤ 1.0 cm²; mean transvalvular gradient ≥ 40 mmHg. All patients underwent transfemoral valve replacement for correction of severe degenerative aortic stenosis using the synthetic MedInzh prosthesis. All procedures were performed between 2023 and 2025.

Results. A total of 30 patients at moderate and high surgical risk were enrolled; median age was 75 (68.5; 77.5) years; 27% were male. The incidence of in-hospital complications was 27% (acute cerebrovascular accident 7%; ventricular arrhythmias 7%; acute common iliac artery thrombosis 7%; acute myocardial ischemia 3%; lymphocele 3%). The odds of complications after TAVR increased when the minimal diameter of the common iliac artery on the access side was ≤ 10.5 mm (OR = 19.2; 95% CI: 1.844–199.9); with the longitudinal diameter of the external iliac artery was ≤ 7.75 mm (OR = 25.5; 95% CI: 2.5–276); and with a transverse diameter was ≤ 8.2 mm (OR = 8; 95% CI: 1.2–55).

Conclusions. Among intermediate- and high-risk patients with severe symptomatic aortic stenosis undergoing transfemoral aortic valve replacement with the MedInzh prosthesis, the rate of in-hospital complications was 27%, with vascular complications accounting for 7%. MSCT panaortography results suggest that the diameter of the common iliac arteries, the minimal diameter of the common iliac artery, and the longitudinal and transverse diameters of the external iliac arteries on the access side are potential anatomical predictors associated with the development of vascular complications after TAVR.

Keywords:

aortic valve; aortic stenosis; computed tomography; transfemoral aortic valve replacement; clinical study; MedInzh transfemoral prosthesis.

Funding:

the study was conducted without financial support from grants or from public, non-profit, or commercial organizations and entities.

Compliance with ethical standards:

the study was approved by Committee on biomedical ethics at the Cardiology Research Institute of TMRC; all patients signed informed consent for participation in the study.

For citation:

Bogdanov Yu.I., Kruchinkina E.V., Kuzheleva E.A., Baev A.E., Pekarskiy S.E., Gergert E.S., Suslov I.V. Mochula A.V., Ryabov V.V., Zavadovsky K.V., Potential anatomical predictors of in-hospital complications following transfemoral aortic valve replacement with the MedInzh prosthesis: a pilot study. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2026;41(3):148–154. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-148-154>

Введение

Транскатетерное протезирование аортального клапана (transcatheter aortic valve replacement – TAVR) изначально было разработано для пациентов с тяжелым аортальным стенозом (АС), которые считались неоперабельными. Первая операция с помощью трансфеморального доступа была выполнена в 2002 г. у пациента с тяжелым АС и кардиогенным шоком. Сегодня процедура TAVR выполняется у более молодых пациентов и пациентов с низким риском [1].

Развитие технологии TAVR также расширило ее применение у новых групп пациентов с более широким диапазоном анатомии аортального клапана. Согласно отчету 2020 г. реестра транскатетерного клапанного протезирования общества торакальных хирургов Американского колледжа кардиологии (STS-ACC TVT), объемы выполнения TAVR увеличивались каждый год с 2011 по 2019 гг.; а в 2019 г. количество выполняемых TAVR стало больше по сравнению с протезированиями аортального клапана, выполняемыми хирургическим путем [2].

По мере развития технологии TAVR, постоянные совершенствования конструкции протезов и систем доставки транскатетерных сердечных клапанов (THV) снизили осложнения процедуры и улучшили клинические результаты [3, 4]. С 2011 г. TAVR показала снижение 30-дневной смертности с 7,2% до 2,5%, инсульта с 2,75% до 2,3%. По оценке 8 из 10 пациентов в течение одного года были достигнуты приемлемые результаты протезирования [5]. В то же время, изменения в размерах и конструкции THV снизили частоту регистрации таких осложнений, как параклапанная утечка (PVL) и нарушения проводимости, а системы доставки с более низким профилем и возможностью доставки через трансфеморальный доступ позволили уменьшить частоту развития сосудистых осложнений и кровотечений [7].

Баллонно-расширяемые клапаны (BEV) и саморасширяющиеся клапаны (SEV) стали двумя наиболее распространенными платформами среди транскатетерных клапанов сердца. Существующие трансфеморальные аортальные протезы преимущественно биологические. В литературе описаны результаты TAVR с синтетическим протезом МедИнж (г. Пермь) с альтернативными доступами – трансаортальным и трансапикальным [8]. Результаты трансфеморального протезирования аортального клапана отечественным синтетическим протезом в научной литературе пока не представлены.

Цель исследования – по данным мультиспиральной компьютерной томографии (панаортографии) оценить частоту развития госпитальных осложнений в ранний послеоперационный период после транскатетерного протезирования аортального клапана протезом МедИнж у пациентов с дегенеративным стенозом аортального клапана и выявить их потенциальные анатомические предикторы.

Материал и методы

Пациенты и дизайн исследования

В одноцентровое пилотное исследование последовательно включены 30 пациентов, перенесших TAVR с применением синтетического протеза МедИнж для коррекции дегенеративного тяжелого стеноза аортального клапана. У всех пациентов выполнялся правый сосудистый перкутанный доступ. Диаметр доставляющего устройства и ин-

тродьюсера составлял 18 Fr. Пункция общей бедренной артерии выполнялась под контролем ультразвука. После вмешательства гемостаз в месте доступа проводился путем наложения ушивающих устройств. Все операции выполнены в период с 2023 по 2025 гг. Протокол исследования соответствует принципам Хельсинкской декларации, одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия до начала любых процедур исследования.

Критерии включения:

В исследование включены больные с верифицированным тяжелым стенозом аортального клапана. В соответствии с действующими рекомендациями тяжелый стеноз определен у пациентов с эффективной площадью отверстия аортального клапана 1,0 см² и менее и средним трансклапанным градиентом ≥ 40 мм рт. ст.

Критерии исключения:

Нестабильность гемодинамики; выраженная почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²); плохое качество изображения при компьютерно-томографической коронароангиографии (КТ-КАГ).

Конечной точкой считалось развитие осложнений во время госпитализации, включая острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), развитие инфаркта миокарда, большие и малые кровотечения, развитие тромбоза в месте доступа.

Всего в исследование было включено 30 пациентов, медиана возраста – 75 (68,5; 77,5) лет; из них 8 мужчин (26,6%) и 22 женщины (73,4%). Всем пациентам на госпитальном этапе выполнены эхокардиография, электрокардиография и мультиспиральная компьютерная панаортография (МСКТ панаортография) с контрастированием. Для каждого пациента подобран размер аортального протеза в соответствии с данными МСКТ.

МСКТ панаортография

Все исследования выполняли на рентгеновском компьютерном томографе Revolution Evo (GE Healthcare, США). Для контрастирования аорты и ее ветвей использовали внутривенную инфузию 100–110 йодсодержащего контрастного вещества Ультравист (370 мг йода/мл, Байер, Германия) со скоростью 5 мл/с. Область грудной клетки (от надключичной области до уровня диафрагмы) записывали в режиме ретроспективной ЭКГ-синхронизации, область ниже диафрагмы до верхней трети бедер – в спиральном режиме без ЭКГ синхронизации. МСКТ изображения реконструировали в 75% (диастолическую) и 45% (систолическую) фазы сердечного цикла. Реконструированные изображения обрабатывали на рабочей станции постобработки AdvantageWorkstations VolumeShare 7 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, США).

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета программ IBM SPSS. Проверка нормальности распределения количественных показателей проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Непрерывные показатели представлены медианой и межквартильным интервалом, *Me* (Q1; Q3). Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными частотами, *n* (%). Оценку различий непрерывных показателей в двух независимых выборках проводили

с использованием критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость различий категориальных показателей в независимых группах определяли с помощью χ^2 -критерия Пирсона и двустороннего точного критерия Фишера. Влияние исследуемых факторов на развитие ранних осложнений анализировалось с использованием моделей однофакторной логистической регрессии. Прогностическая значимость изучаемых предикторов ранних осложнений TAVR протезом МедИнж определялась с использованием площади (AUC) под ROC-кривой. Также по критерию Юдена находили точку отсечения для каждого исследуемого предиктора. Критический уровень значимости при проверке всех статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

При поступлении в стационар все пациенты предъявляли жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

После проведения TAVR у 2 пациентов регистрировалось развитие острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу; у 2 трансфеморальное протезирование осложнилось развитием тромбоза общей подвздошной артерии со стороны доступа; у 1 пациента потребовалось выполнение экстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу компротации ствола левой коронарной артерии протезом. У 2 пациентов во время вмешательства регистрировалась фибрилляция желудочков, которая была успешно купирована электроимпульсной терапией. У одного пациента развилась лимфоцеле в месте доступа, что потребовало повторной госпитализации и консервативной терапии.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель	Значение
Пол, <i>n</i> (%)	
Мужской	8 (27)
Женский	22 (73)
Возраст, лет	75 (68,5; 77,5)
Эффективная площадь отверстия аортального клапана, см ²	0,62 (0,52; 0,74)
Пиковый градиент на аортальном клапане, мм рт. ст.	89 (80,5; 104)
Средний градиент на аортальном клапане, мм рт. ст.	57 (42;94)
Фракция выброса левого желудочка, <i>n</i> (%)	66,5 (60; 68)
Двухстворчатый аортальный клапан, <i>n</i> (%)	2 (6,7)
Хроническая болезнь почек:	
– С2	24 (80)
– С3а	3 (10)
– С3б	3 (10)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	6 (20)
Онкопатология, <i>n</i> (%)	7 (23,3)

В зависимости от развития осложнений пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили больные с неосложненным течением послеоперационного периода (*n* = 22); вторую группу – с наличием осложнений (*n* = 8). Пациенты были сопоставимы по основным клинко-анамнестическим параметрам (табл. 2). Также обе группы пациентов были сопоставимы по степени ХБП и вмешательствам на коронарных артериях в анамнезе.

При сравнении результатов МСКТ панаортографии с контрастированием между пациентами исследуемых групп (табл. 3) были выявлены статистически значимые различия по диаметру общих подвздошных артерий, продольному и поперечному диаметру наружных подвздошных артерий.

Таблица 2. Основные клинко-анамнестические параметры у пациентов с осложненным и неосложненным течением послеоперационного периода

Table 2. The clinical and anamnestic parameters in patients with complicated and uncomplicated postoperative period

Показатель	Группа 1 (без осложнений) <i>n</i> = 22 (73,3%)	Группа 2 (с осложнениями) <i>n</i> = 8 (26,7%)	<i>p</i>
Возраст, годы	75 (68; 81,5)	75 (68,5; 76)	0,549
СД 2, <i>n</i> (%)	6 (27,3)	0	0,155
ИБС, <i>n</i> (%)			
– нет	12 (54,5)	6 (75)	0,218
– ФК I	4 (18,2)	0	
– ФК II	4 (18,2)	0	
– ФК III	2 (9,1)	2 (25)	
Гемодинамически значимый стеноз КА, <i>n</i> (%)	5 (22,7)	1 (12,5)	0,999
Вмешательство на КА в анамнезе, <i>n</i> (%)	3 (13,6)	1 (12,5)	0,999
ФП, <i>n</i> (%)	5 (22,7)	1 (12,5)	0,999
ХБП, <i>n</i> (%):			
– Стадия 2	16 (72,7)	8 (100)	0,256
– Стадия 3а	3 (13,6)	0	
– Стадия 3б	3 (13,6)	0	
Наличие онкопатологии <i>n</i> (%)	6 (27,2)	0	0,143
Двухстворчатый АК <i>n</i> (%)	1 (4,5)	1 (12,5)	0,469

Примечание: СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс, КА – коронарная артерия, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, АК – аортальный клапан.

Далее для показателей МСКТ на стороне доступа, статистически значимо различающихся в исследуемых группах, были построены однофакторные модели логистической регрессии и проведен ROC-анализ. Шанс развития осложнений TAVR повышается при наличии минимального диаметра общей подвздошной артерии на стороне оперативного доступа $\leq 10,5$ мм (ОШ = 19,2; 95%ДИ ОШ 1,844–199,9); при продольном диаметре наружной подвздошной артерии $\leq 7,75$ мм (ОШ = 25,5; 95%ДИ ОШ 2,5–276); при поперечном минимальном диа-

метре $\leq 8,2$ мм (ОШ=8; 95%ДИ ОШ 1,2–55). Найдены точки отсечения для прогнозирования послеоперационных осложнений (табл. 4).

Обсуждение

В проведенном пилотном исследовании по данным МСКТ-панаортографии были выявлены несколько анатомических предикторов, статистически значимо влияющих на развитие ранних послеоперационных осложнений в исследуемой когорте. Одним из них являлся поперечный

Таблица 3. Результаты МСКТ панаортографии с контрастированием

Table 3. Results of contrast-enhanced MSCT pan-aortography

Показатель	Группа 1 (без осложнений) n = 22 (73,3%)	Группа 2 (с осложнениями) n = 8 (26,7%)	p
Диаметр фиброзного кольца, минимум, мм	19,75 (18,2;21,17)	20,3 (18,6;21,65)	0,534
Диаметр фиброзного кольца, максимум, мм	25,5 (24,1;26,9)	25,4 (23,4;27,1)	0,872
Диаметр фиброзного кольца, средний, мм	22,7 (21,4;24,3)	23,6 (21,1;23,8)	0,945
Периметр фиброзного кольца, мм	72,3 (68,6;75,2)	73,8 (67,2;76,1)	0,756
Производный периметр фиброзного кольца, мм	23 (21,9;24)	23,5 (21,4;24,2)	0,793
Площадь фиброзного кольца, мм ²	401,1 (356,1;428,7)	421,3 (347;436,4)	0,672
Производная площади фиброзного кольца, мм ²	22,6 (21,3;23,4)	23,1 (21;23,6)	0,709
Диаметр ВТЛЖ, минимум, мм	18 (15,9;20)	17,5 (17;19,1)	0,999
Диаметр ВТЛЖ, максимум, мм	26,3 (24,8;27,8)	25,8 (23,6;28,2)	0,678
Диаметр ВТЛЖ, средний, мм	22,7 (20,2;24,1)	21,6 (20,1;25,1)	0,876
Периметр ВТЛЖ, мм	72,9 (65,9;77)	72,5 (66,8; 77,2)	0,850
Производный периметр ВТЛЖ, мм	23,2 (21;24,5)	23,1 (21,3;24,6)	0,846
Площадь ВТЛЖ, мм ²	386,2 (307,9;425,4)	356,7 (328,1;435,8)	0,885
Производная площади ВТЛЖ, мм ²	22,2 (19,8;23,3)	21,3 (20,4;23,6)	0,885
Правый минимальный диаметр ОПА, продольный, мм	10,1 (8,55;11,35)	9,3 (8;9,4)	0,145
Правый минимальный диаметр ОПА, поперечный, мм	11,2 (9,7;11,8)	9,7 (8,7;10,3)	0,05
Правый минимальный диаметр НПА (мм) продольный	8,45 (7,8;9,7)	7,4 (6,7;7,7)	0,006
Правый минимальный диаметр НПА (мм) поперечный	9,3 (8,2;10,2)	7,8 (7,5;8,3)	0,010
Диаметр восходящей аорты (mm)	31,3 (29,5;33,2)	30,9 (29,4;32,9)	0,922
Рекомендованный размер клапана	27,5 (26;29)	29 (26;29)	0,714
Диаметр баллона для преддилатации не более, мм	19 (18;20)	20 (18;22)	0,641
Диаметр баллона для постдилатации не более, мм	22 (20;22)	22 (20;23)	0,754

Примечания. ВТЛЖ – выносящий тракт левого желудочка; ОПА – общая подвздошная артерия; НПА – наружная подвздошная артерия; ОБА – общая бедренная артерия.

Таблица 4. Результаты ROC-анализа отдельных показателей МСКТ панаортографии, ассоциированных с развитием осложнений

Table 4. Results of ROC analysis of individual MSCT pan-aortography parameters associated with the development of complications

Показатель	ОШ	Точка отсечения	Чувствительность	Специфичность	AUC	p
Правый минимальный диаметр ОПА., поперечный, мм	19,2	10,5	75%	85,7%	0,746	0,05
Правый минимальный диаметр НПА, продольный (мм)	25,5	7,75	80%	85,7%	0,854	0,006
Правый минимальный диаметр НПА, поперечный (мм)	8,0	8,2	75%	71,4%	0,832	0,010

Примечание: ОПА – общая подвздошная артерия, НПА – наружная подвздошная артерия, AUC – площадь под ROC-кривой, ОШ – отношение шансов.

минимальный диаметр наружной подвздошной артерии, составляющий 8,2 мм и менее, что согласуется с данными литературы. Так, в ранее проведенных исследованиях было показано, что показатель SIFAR, который отражает наружный диаметр доставляющего устройства и илеофemorальный внутрипросветный диаметр, является единственным независимым предиктором общих осложнений в месте доступа. При этом наилучший пороговый уровень SIFAR для прогнозирования осложнений в месте доступа составляет 0,92 [6]. В проспективном исследовании К. Hayashida с коллегами обнаружили, что у 130 пациентов, перенесших TAVR, уровень SIFAR 1,05 (оцененный с помощью ангиографии или МСКТ) предсказывает более высокую частоту серьезных осложнений по критериям VARC и 30-дневной смертности [9].

МСКТ является предпочтительным методом определения внутрипросветного диаметра илеофemorального сегмента, однако ангиография показала хорошую корреляцию с измерениями МСКТ. Исследований, оценивающих прогностическую ценность других переменных, таких как минимальная площадь просвета или диаметр, полученный из минимальной площади просвета, нами не найдено. При этом в некоторых работах было показано, что кальциноз в месте пункции бедренной артерии является важным прогностическим фактором серьезных сосуди-

стых осложнений у пациентов, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана через бедренную артерию [10]. В других исследованиях было показано, что общее количество кальция в илеофemorальном сегменте не является прогностическим фактором осложнений в месте доступа. Недавно M. Reinthaler с соавторами сообщили, что илеофemorальная кальцификация, оцененная полуколичественно с помощью МСКТ или ангиографии, не является прогностическим фактором сосудистых осложнений в популяции пациентов, перенесших TAVR, в отличие от наличия циркулярной кальцификации (>75%), оцененной с помощью МСКТ [11]. Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные являются противоречивыми и требуют дополнительных исследований.

Другим показателем, имеющим тенденцию стать прогностически значимым, является выраженная ангиуляция аорты, которая может создать трудности при трансфemorальном протезировании аортального клапана [12]. Результаты исследования показали, что краткосрочная смертность была значительно ниже у пациентов с негоризонтальной аортой. Анализ подгрупп продемонстрировал, что у пациентов с негоризонтальным расположением аорты краткосрочная смертность была ниже, чем у пациентов с горизонтальным расположением аорты. На частоту инсульта угол наклона аорты существенно не

влиял, независимо от типа клапанов. Однако общий риск имплантации постоянного кардиостимулятора был ниже у пациентов с негоризонтальным расположением аорты как для баллонно-расширяемых, так и для самораскрывающихся клапанов.

В группе пациентов с негоризонтальным расположением аорты реже встречалась параклапанная регургитация, была обеспечена более стабильная фиксация и выравнивание клапана. Лучшие результаты у пациентов с самораскрывающимися протезами и негоризонтальной аортой, вероятно, объясняются более благоприятным анатомическим выравниванием, которое облегчает оптимальную установку и снижает количество процедурных осложнений [12].

Низкие показатели пациент-протезного несоответствия при использовании самораскрывающихся протезов в негоризонтальной аорте потенциально обусловлены более предсказуемой динамикой расширения [13]. Кроме того, самораскрывающиеся протезы имеют более длинный каркас стента, что связано с увеличением паравальвулярной аортальной регургитации, постдилатацией, нарушениями проводимости и необходимостью установки второго клапана [9]. Что касается баллон-расширяемых клапанов, то существенное снижение частоты имплантации ЭКС в негоризонтальной аорте свидетельствует о том, что выравнивание аорты может влиять на точность расширения баллона и установки клапана, уменьшая механическое воздействие на проводящую систему. Сопоставимые результаты по краткосрочной смертности и параклапанной регургитации средней и тяжелой степени указывают на то, что эффективность баллон-расширяемых клапанов в меньшей степени зависит от угла наклона аорты по сравнению с самораскрывающимися клапанами [14]. Баллон-расширяемые клапаны имеют более короткий каркасный стент, что может быть потенциальной причиной успешной установки при любом угле наклона.

В нашем исследовании всем пациентам имплантирован баллонорасширяемый клапан МедИнж (г. Пермь), производимый в Российской Федерации. На сегодняшний день недостаточно исследований по выявлению прогностических факторов, связанных с развитием осложнений процедуры транскатетерного протезирования аортального клапана протезом МедИнж у пациентов с дегенеративным стенозом аортального клапана, что обуславливает высокую значимость полученных нами результатов.

Ограничения

Основным ограничением является небольшая численность когорты исследования и одноцентровый характер работы, что обосновывают необходимость проведения дальнейших специально спланированных многоцентровых исследований МСКТ – предикторов развития осложнений после TAVR. Представленный однофакторный логистический регрессионный анализ, ввиду недостаточного количества включенных в исследование пациентов, носит пилотный характер, но его результаты являются крайне важными для планирования будущих работ в этой области.

Заключение

Среди пациентов среднего и высокого риска с тяжелым симптоматическим аортальным стенозом, после трансфеморального протезирования аортального клапана

на протезом МедИнж, частота госпитальных осложнений составила 27%, в том числе сосудистые осложнения - 7%.

На основании представленных параметров МСКТ панаортографии можно предположить существование анатомических предикторов, ассоциированных с развитием госпитальных осложнений после проведения TAVR протезом МедИнж. Результаты исследования могут быть учтены при изменении тактики сосудистого доступа, что приведет к уменьшению осложнений у пациентов с дегенеративным стенозом аортального клапана.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O. et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35–e71. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000932](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000932)
2. Carroll J.D., Mack M.J., Vemulapalli S., et al. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Ann. Thorac. Surg.* 2021;111(2):701–722. DOI: [10.1016/j.athoracsur.2020.09.002](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.09.002)
3. Zaid S., Atkins M.D., Kleiman N.S., et al. What's New with TAVR? An Update on Device Technology. *Methodist Debaque Cardiovasc. J.* 2023;19(3):4–14. DOI: [10.14797/mdcvj.1230](https://doi.org/10.14797/mdcvj.1230)
4. Gonska B., Reuter C., Mönike J. et al. Vascular access site complications do not correlate with large sheath diameter in TAVI procedures with new generation devices. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:738854. DOI: [10.3389/fcvm.2021.738854](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.738854)
5. Carroll J.D., Mack M.J., Vemulapalli S., et al. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76(21):2492–2516. DOI: [10.1016/j.jacc.2020.09.595](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.595)
6. Fonseca P., Almeida J., Bettencourt N., et al. Incidence and predictors of vascular access site complications following transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Rev. Port. Cardiol.* 2017;36(10):747–753. English, Portuguese. DOI: [10.1016/j.repc.2015.11.009](https://doi.org/10.1016/j.repc.2015.11.009)
7. Cannata S., Gandolfo C., Ribichini F.L. et al. One-year outcomes after transcatheter aortic valve implantation with the latest-generation SAPIEN balloon-expandable valve: the S3U registry. *EuroIntervention*. 2023;18(17):1418. DOI: [10.4244/EIJ-D-22-01022](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-01022) EDN: [CSNQSY](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-01022)
8. Богачев-Прокофьев А.В., Шарифуллин Р.М., Зубарев Д.Д., Караськов А.М. Первый опыт имплантации транскатетерного протеза аортального клапана «МедЛаб-КТ». *Российский кардиологический журнал*. 2018;(11):50–56. DOI: [10.15829/1560-4071-2018-11-50-56](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-50-56)
9. Hayashida K., Lefèvre T., Chevalier B., et al. Transfemoral aortic valve implantation new criteria to predict vascular complications. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2011;4(8):851–858. DOI: [10.1016/j.jcin.2011.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2011.03.019)
10. Staudacher D.L., Braxmeier K., Stachon P., et al. Ventral calcification in the common femoral artery: A risk factor for major transcatheter aortic valve intervention access site complications. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2021;98(6):E947–E953. DOI: [10.1002/ccd.29885](https://doi.org/10.1002/ccd.29885)
11. Reinthaler M., Aggarwal S.K., De Palma R., et al. *Anatol. J. Cardiol.* 2015 Apr;15(4):297–305. DOI: [10.5152/akd.2014.5311](https://doi.org/10.5152/akd.2014.5311)
12. Aktan A., Demir M., Güzel T., et al. The effect of aortic angulation on clinical outcomes of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2024;39(2):e20220436. DOI: [10.21470/1678-9741-2022-0436](https://doi.org/10.21470/1678-9741-2022-0436)
13. Aslan S., Türkvan A., Güner A., et al. Effect of aortic angulation on outcomes in transcatheter aortic valve implantation with the self-expanding portico valve. *Koşuyolu Heart J.* 2022;25(2):132–140. DOI: [10.51645/khj.2022.m244](https://doi.org/10.51645/khj.2022.m244)
14. Khalefa B.B., Gonnah A.R., Yassin M.N.A., et al. Impact of aortic angulation on outcomes in transcatheter aortic valve replacement with balloon-expandable and self-expanding valves: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Interv. Ther.* 2025;40(4):746–766. DOI: [10.1007/s12928-025-01169-8](https://doi.org/10.1007/s12928-025-01169-8)

Информация о вкладе авторов

Богданов Ю.И., Кужелева Е.А. – концепция и дизайн работы, написание статьи, исправление статьи; Кручинкина Е.В., Баев А.Е., Гергерт Е.С., Мочула А.В., Суслов И.В. – концепция и дизайн работы, сбор и анализ данных; Пекарский С.Е., Рябов В.В., Завадовский К.В. – концепция и дизайн работы, сбор и анализ данных, написание статьи, исправление статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Богданов Юрий Игоревич, канд. мед. наук, врач по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения; младший научный сотрудник лаборатории рентгеноэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: yuri-bogdanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2939-6291>.

Кручинкина Екатерина Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник, врач-кардиолог, отделение неотложной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: katy990@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9409-9085>.

Кужелева Елена Андреевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: kea@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>.

Баев Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией рентгеноэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: stent111@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8163-1618>.

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория рентгеноэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4008-4021>.

Гергерт Егор Сергеевич, младший научный сотрудник, лаборатория рентгеноэндоваскулярной хирургии, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: gergert-egor88@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9464-3354>.

Суслов Иван Владимирович, младший научный сотрудник, лаборатория рентгеноэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: straiker.acer@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-0288-4191>.

Мочула Андрей Викторович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: mochula.andrew@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0883-466X>.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением неотложной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4358-7329>.

Завадовский Константин Валерьевич, д-р мед. наук, заведующий отделом лучевой диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

Поступила 18.06.2026;
рецензия получена 28.08.2026;
принята к публикации 02.09.2026.

Information on author contributions

Bogdanov Yu.I., Kuzheleva E.A. – study concept and design, article writing, article editing, Kruchinkina E.V., Baev A.E., Gergert E.S., Mochula A.V. – study concept and design, data collection and analysis; Pekarskiy S.E., Ryabov V.V., Zavadovsky K.V. – study concept and design, data collection and analysis, article writing, article editing, approving the final version of the article.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Yuri I. Bogdanov, Cand. Sci. (Med.), Physician in X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment; Junior Research Scientist, Laboratory of X-ray Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: yuri-bogdanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2939-6291>.

Ekaterina V. Kruchinkina, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Cardiologist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: katy990@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9409-9085>.

Elena A. Kuzheleva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: kea@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>.

Andrey E. Baev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: stent111@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8163-1618>.

Stanislav E. Pekarskiy, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4008-4021>.

Egor S. Gergert, Junior Research Scientist, Laboratory of Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: gergert-egor88@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9464-3354>.

Ivan V. Suslov, Junior Research Scientist, Laboratory of Roentgen-Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: straiker.acer@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-0288-4191>.

Andrey V. Mochula, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: mochula.andrew@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0883-466X>.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Head of the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4358-7329>.

Konstantin V. Zavadovsky, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Radiation Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

Received 18.06.2026;
review received 28.08.2026;
accepted for publication 02.09.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-155-163>
УДК 616-008.9:616.12-009.72-07-08

Биомаркеры неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у пациентов с метаболическими нарушениями

Калугина Л.В., Тынтерова А.М., Литвинова Л.С., Хоймов М.С., Полякова А.П.

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта»), 236041, Российская Федерация, Калининград, ул. А. Невского, 14

Аннотация

Примерно у 20% пациентов в течение первого года после инфаркта миокарда (ИМ) развиваются различные осложнения: рестенозы коронарных артерий, ишемический инсульт, фатальные аритмии, сердечная недостаточность и/или сердечная смерть. Компоненты метаболического синдрома (МС) являются признанными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, но их роль более значима в формировании первичного ИМ. Необходим поиск биомаркеров для прогнозирования неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома (ОКС). В качестве таких предикторов представляется перспективным исследование метаболизма витамина D, белков системы фибринолиза и уровня кардиоспецифических микроРНК-21, -29, -143.

Цель исследования: выявить связь неблагоприятных исходов в течение года после перенесенного ИМ с показателями метаболизма витамина D, уровнем компонентов системы фибринолиза и кардиоспецифических микроРНК у пациентов с МС.

Материал и методы. В исследование включены 152 пациента, впервые госпитализированных в сосудистый центр с предварительным диагнозом «ОКС с подъемом сегмента ST». Всем пациентам выполнено рутинное обследование, согласно стандартам ведения пациентов с ОКС. В качестве неблагоприятных клинических исходов (КИ) рассматривались повторный ОКС, нарушение ритма и проводимости, аневризма левого желудочка, ишемический инсульт и летальный исход в течение 1 года после ОКС. В зависимости от наличия МС все пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – 94 пациента с верифицированными признаками МС; группа 2 – 58 пациентов без МС. Всем обследованным определена концентрация витамина D, установлены генетические варианты полиморфизмов гена рецептора витамина D и белка, связывающего витамин D, концентрации урокиназы и растворимого рецептора урокиназы, микроРНК-21, -29, -143.

Результаты. В группе 1 по сравнению с группой 2 наблюдались более высокие средние уровни урокиназы и растворимого рецептора урокиназы, микроРНК-29, микроРНК-143, более низкий средний уровень 25(OH)D, чаще встречался генотип *VDBP* rs4588 C/A, все различия статистически значимы. Выявлена взаимосвязь комбинированного неблагоприятного КИ в группе 1 с микроРНК-29 ($r = 0,472$; $p < 0,0001$), уровнем Хс ЛПНП ($r = 0,234$; $p = 0,001$), растворимого рецептора урокиназы ($r = 0,542$; $p < 0,0001$), наличием сахарного диабета (СД) ($p < 0,0001$) и полиморфизма витамин D-связывающего белка *VDBP* rs4588 с генотипом AA ($p = 0,0011$).

Закключение. Потенциальными биомаркерами развития комбинированного неблагоприятного КИ после перенесенного ОКС у пациентов с метаболическими нарушениями явились наличие СД, уровень микроРНК-29 и уровень растворимого рецептора урокиназы.

Ключевые слова:	острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; неблагоприятные исходы инфаркта миокарда; метаболический синдром; витамин D; урокиназа; растворимый рецептор урокиназы; микроРНК-21, -29, -143; биомаркеры.
Финансирование:	исследование было проведено в рамках проекта «Приоритет 2030» ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта».
Соответствие принципам этики:	исследование было одобрено независимым этическим комитетом при ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области» (протокол № 2-23 от 09.03.2023 г.) Информированное согласие было получено от участников исследования.
Для цитирования:	Калугина Л.В., Тынтерова А.М., Литвинова Л.С., Хоймов М.С., Полякова А.П. Биомаркеры неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у пациентов с метаболическими нарушениями. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):155–163. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41(3):155-163

Biomarkers of adverse outcomes of acute coronary syndrome with ST segment elevation in patients with metabolic disorders

Kalugina L.V., Tynterova A.M., Litvinova L.S., Khoimov M.S., Polyakova A.P.

Immanuel Kant Baltic Federal University (IKBFU), 236041, Russian Federation, Kaliningrad, Alexander Nevsky Street, 14

Abstract

Approximately 20% of patients develop various complications within the first year after myocardial infarction, including coronary artery restenosis, ischemic stroke, fatal arrhythmias, heart failure and/or cardiac death. Components of metabolic syndrome are recognized as risk factors for cardiovascular disease, but their role is more significant in the development of primary myocardial infarction. There is a need to search for biomarkers to predict the unfavorable clinical outcomes of acute coronary syndrome (ACS). The study of vitamin D metabolism, fibrinolysis system proteins and levels of cardiac-specific microRNAs 21, 29, and 143 appears to be promising as such predictors.

Aim: To identify the association of adverse outcomes within one year after myocardial infarction and vitamin D metabolism parameters, levels of fibrinolytic system components, and cardiac-specific microRNAs in patients with metabolic syndrome.

Material and Methods. The study included 152 patients initially hospitalized in a vascular center with a preliminary diagnosis of "ST-segment elevation ACS". All patients underwent routine examination according to the standards for the management of patients with acute coronary syndrome. Adverse clinical outcomes were defined as recurrent ACS, arrhythmia and conduction disorders, left ventricular aneurysm, ischemic stroke, and death within 3 months after ACS. Depending on the presence of metabolic syndrome (MS), all patients were divided into two groups: group 1 – 94 patients with verified signs of MS; group 2 – 58 patients without MS. All patients underwent testing for vitamin D concentration; genetic variants of vitamin D receptor and vitamin D-binding protein polymorphisms; concentrations of urokinase and soluble urokinase receptor; and microRNAs-21, -29, and -143.

Results. Compared to group 2, group 1 had higher average levels of urokinase, soluble urokinase receptor, microRNA-29 and microRNA-143; lower average levels of 25(OH)D, and a higher frequency of the *VDBP* rs4588 C/A genotype; these differences were statistically significant. A correlation was found between adverse clinical outcomes in group 1 and microRNA-29 ($r = 0.472$, $p < 0.0001$), LDL levels ($r = 0.234$, $p = 0.001$), soluble urokinase receptor ($r = 0.542$, $p < 0.0001$), the presence of diabetes mellitus ($p < 0.0001$), and vitamin D-binding protein *VDBP* rs4588 polymorphism with genotype AA ($p = 0.0011$).

Conclusion. Potential biomarkers for the development of adverse clinical outcomes of acute coronary syndrome in patients with metabolic disorders were: the presence of diabetes mellitus, microRNA-29 levels and soluble urokinase receptor levels.

Keywords:	acute coronary syndrome with ST segment elevation; adverse outcomes of myocardial infarction; metabolic syndrome; vitamin D; urokinase; soluble urokinase receptor; microRNA-21, -29, -143; biomarkers.
Funding:	the research was performed within the scope of «Priority 2030» program.
Compliance with ethical standards:	the study was approved by the Independent Ethics Committee of the Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad region (protocol № 2-23 dated 09.03.2023). Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.
For citation:	Kalugina L.V., Tynterova A.M., Litvinova L.S., Khoimov M.S., Polyakova A.P. Biomarkers of adverse outcomes of acute coronary syndrome with ST segment elevation in patients with metabolic disorders. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):155–163. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-155-163

Введение

Основными причинами смерти взрослого населения в России и во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания. Наиболее тяжелой формой ишемической болезни сердца (ИБС), сопровождающейся высокой летальностью, в том числе лиц трудоспособного возраста, является инфаркт миокарда (ИМ). Летальный исход может возникать как в первые часы и сутки от развития острого коронарного синдрома (ОКС), так и в более отдаленные периоды. У части больных в течение первого года развиваются повторные сердечно-сосудистые события –

ИМ, ишемический инсульт; может возникнуть аритмия, сформироваться аневризма левого желудочка, возникает или усугубляется сердечная недостаточность. По данным наблюдательных исследований, частота значимых сердечно-сосудистых осложнений после ИМ составляет около 20% [1]. Риск неблагоприятных клинических исходов (КИ), включающих сердечно-сосудистую смерть и/или нефатальные ИМ, у жителей Российской Федерации существенно выше, чем в других странах, особенно этот риск повышается для пациентов, уже перенесших ИМ [2]. В связи с этим становится очевидной необходимость по-

иска биомаркеров для прогнозирования КИ после перенесенного ОКС.

Метаболические нарушения, входящие в кластер метаболического синдрома (МС), – абдоминальное ожирение, дислипидемия с повышением триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (Хс ЛПНП), снижением холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс ЛПВП), нарушение углеводного обмена – инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа (СД 2), – являются признанными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИМ [2]. Роль этих факторов риска проявляется сильнее у пациентов при первичном ИМ, тогда как у лиц, перенесших ИМ, на первый план в качестве предикторов осложнений выходят другие факторы [2].

В качестве такого фактора можно рассматривать дефицит витамина D, который в настоящее время связывают с риском развития сердечно-сосудистых осложнений [3]. Недостаточность витамина D, в частности кальцитриола, вызывает развитие патофизиологических реакций, ведущих к нарушению нормального функционирования сердечно-сосудистой системы: снижению синтеза матриксного гликопротеина с последующим депонированием кальция и фосфора в сосудистой стенке, повышению атерогенности липидного профиля, активации ренин-ангиотензиновой системы [3]. Считается, что витамин D уменьшает воспаление, которое лежит в основе формирования и прогрессирования атеросклероза и способствует дестабилизации атеросклеротической бляшки. Кроме того, низкий уровень метаболитов витамина D чаще наблюдается у лиц с артериальной гипертензией (АГ), ИБС и ожирением, а также в более пожилом возрасте по сравнению с молодыми [4]. Действие витамина D не всегда зависит от его уровня в плазме крови, поскольку опосредуется рецепторами витамина D (VDR) и витамин-D-связывающим белком (VDBP), полиморфизмы которых могут оказывать влияние на развитие состояний, связанных с дефицитом витамина D [5].

Развитие таких осложнений ИМ, как сердечная недостаточность и сердечные аритмии можно объяснить формированием фиброза сердечной мышцы миокарда. В последнее время обсуждается роль белков системы фибринолиза (активатора плазминогена урокиназного типа uPA и растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа suPAR) в развитии фиброза миокарда. Недостаток suPAR приводит к накоплению клеток-предшественниц миофибробластов в сердечной мышце и развитию субэпикардального фиброза миокарда. Кроме того, повышенный уровень suPAR связан с показателями кальцификации коронарных артерий и коррелирует с риском сердечно-сосудистых осложнений [6].

Поиск новых биомаркеров сердечно-сосудистых осложнений включает исследование микроРНК, которые экспрессируются в цитоплазме клеток и участвуют в регуляции активности генов. Кардиоспецифичными микроРНК признаются микроРНК-21, -29 и -143. При этом микроРНК-21 сильнее связана с процессами ремоделирования сердца, микроРНК-29 с фиброзом миокарда, а микроРНК-143 ассоциирована с процессом формирования и прогрессирования атеросклероза коронарных артерий [7, 8].

Цель исследования: выявить связь неблагоприятных исходов в течение года после перенесенного ИМ с показателями метаболизма витамина D, уровнем компо-

нентов системы фибринолиза и кардиоспецифичных микроРНК у пациентов с МС.

Материал и методы

Данное исследование проводилось в строгом соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008).

Перед включением в наблюдение исследователь предоставлял каждому пациенту (или его законному представителю) полную и адекватную информацию в письменной и в устной форме о цели, процедурах исследования, возможной пользе и возможном риске. Пациент был информирован о своем праве на выход из исследования в любое время. Исследователь получил письменное информированное согласие от всех пациентов до их включения в наблюдение.

В рамках исследования «Прометей», выполняемого на базе БФУ им. И. Канта [9], обследованы 152 пациента с диагнозом «Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST» (ОКС pST), которые находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области» с марта 2023 по декабрь 2024 г. В зависимости от наличия МС все пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (основная группа) – 94 больных с верифицированными признаками МС, группа 2 (группа сравнения) – 58 пациентов без МС. Всем пациентам при поступлении было проведено физикальное исследование, оценены жизненно важные функции. Для подтверждения диагноза ОКС pST были определены маркеры повреждения миокарда (уровень тропонина I в крови), выполнены электрокардиография, коронароангиография и эхокардиография.

Диагноз МС верифицировался на основании сочетания абдоминального ожирения – окружность талии ≥ 80 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин – с любыми двумя и более критериями из перечисленных ниже:

- уровень артериального давления (АД) $> 130/85$ мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии пациентом с АГ;
- уровень гликемии натощак $> 6,1$ ммоль/л;
- уровень ТГ $> 1,7$ ммоль/л;
- уровень Хс ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л;
- уровень Хс ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $1,3$ ммоль/л у женщин.

Лабораторная диагностика включала оценку показателей развернутого биохимического анализа крови, в том числе стандартных параметров, липидограммы и уровня фибриногена на момент госпитализации пациентов. Для определения показателей метаболизма витамина D исследовали активные метаболиты витамина D – 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)2D) в плазме крови пациентов методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем «25-OH Vitamin D ELISA» (каталожный номер EQ6411-9601, Euroimmun, Германия) и «Human 1,25 dihydroxyvitamin D3 ELISA kit» (каталожный номер E01D0002, BlueGene Biotech, Китай).

Определение сывороточных уровней растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа suPAR и активатора плазминогена урокиназного типа uPA в сыворотке крови проводили методом ИФА с помощью тест-систем «FineTest», производства Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., Китай (каталожный номер: EH0324 и EH4026).

В качестве генетических показателей оценивали уровни микроРНК-21, микроРНК-29 и микроРНК-143 в плазме крови, которые определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью набора MagPure Serum miRNAKit, амплификатор Biorad CFX 360. Уровни микроРНК представлены в виде условных единиц экспрессии по сравнению с контрольными образцами плазмы крови. Определение генетических вариантов полиморфизмов гена *VDR* – *VDR* rs731236, *VDR* rs2228570, и гена *VDBP* – *VDBP* rs7041, *VDBP* rs4588, проводили методом ПЦР в реальном времени с помощью коммерческих наборов ООО «НПФ Синтол» (Россия) согласно инструкции производителя. Материалом для генотипирования являлась геномная ДНК, которая была выделена из замороженной цельной крови (хранившейся при -20°C в вакутейнерах с КЗ ЭДТА).

Все лабораторные исследования были выполнены на базе Центра иммунологии и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта.

Для кодирования КИ использовалась бинарная классификация: осложненное течение (повторный ОКС, нарушение ритма и проводимости, аневризма левого желудочка, ишемический инсульт) и летальный исход в течение 1 года от перенесенного ОКС, который рассматривался как неблагоприятный КИ. В остальных случаях состояние пациента на протяжении 1 года от перенесенного ОКС расценивалось как благоприятный КИ.

В качестве исходных данных для статистического анализа с целью выявления предикторов КИ были выбраны 25 параметров, объединенных в основные группы: демографические (возраст, пол), показатели коморбидности (наличие/отсутствие СД, АГ), показатели систолического и диастолического артериального давления (САД/ДАД) при поступлении, метаболические факторы (уровни Хс ЛПВП, Хс ЛПНП, ТГ, глюкозы, объем талии), лабораторные показатели (сывороточные уровни 25(ОН) D и 1,25(ОН)2D, uPA, suPAR, мочевины, креатинина, фибриногена), генетические показатели (уровень микроРНК-21, микроРНК-29, микроРНК-143, генетические варианты полиморфизмов гена рецептора витамина D: *VDR* rs731236, *VDR* rs2228570, *VDBP* rs7041, *VDBP* rs4588).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ

SPSS STATISTICS V23.0 for Windows, языка программирования Python и библиотек Pandas и SciPy.

Оценку формы распределения количественных показателей проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для оценки значимости различий количественных показателей, имеющих нормальное распределение в двух независимых группах, использовали *t*-критерий Стьюдента, в случае отличия распределения от нормального – критерий Манна – Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах выполняли при помощи χ^2 -критерия Пирсона с поправкой Йейтса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Для определения связи между комбинированным бинарным показателем неблагоприятных КИ и клинико-лабораторными параметрами вычисляли коэффициент бисериальной корреляции (*r*). С целью подтверждения значимости выявленных признаков дополнительно проводили дискриминантный анализ с использованием алгоритмов машинного обучения (ML). В качестве интерпретируемого метода ML был выбран градиентный бустинг. Мерой значимости признака считали полный прирост информации (п.и.), обусловленный выбором признака.

Результаты

Группы были сопоставимы по полу и возрасту. В группе 1 закономерно чаще встречались пациенты с АГ, СД 2, у них были более высокие показатели систолического и диастолического АД и окружности талии (табл. 1).

Результаты лабораторных исследований продемонстрировали более высокие уровни глюкозы, Хс ЛПНП, ТГ, урокиназы ($p < 0,0001$) и растворимого рецептора урокиназы ($p = 0,0089$), микроРНК-29 ($p = 0,043$), микроРНК-143 ($p = 0,0010$), большее число пациентов с генотипом *VDBP* rs4588 C/A ($p = 0,021$), более низкий средний уровень 25(ОН)D ($p < 0,0001$) в группе 1 (табл. 2).

Согласно результатам дискриминантного анализа (в качестве тренировочной выборки использовали параметры пациентов без МС), основными релевантными показателями для пациентов с МС являлись: более высокий уровень ТГ, глюкозы, фибриногена, урокиназы, микроРНК-29, и более низкий уровень витамина 25(ОН)D (рис. 1).

За время наблюдения комбинированный неблагоприятный

Таблица 1. Демографические и клинические показатели пациентов с острым коронарным синдромом

Table 1. Demographic and clinical parameters of patients with acute coronary syndrome

Показатели	Значения в группах		p
	Группа 1, n = 94	Группа 2, n = 58	
Демографические характеристики			
Мужчины, n (%)	68 (72,3)	44 (75,8)	0,642
Женщины, n (%)	26 (27,7)	14 (24,2)	0,652
Средний возраст, лет	62,0±3,2	61,51±3,5	0,402
Клиническо-функциональные показатели			
АГ, n (%)	70 (74,4)	11 (18,7)	<0,0001
СД 2, n (%)	17 (18,1)	6 (10,3)	0,181
Окружность талии, см	101, 56±3,6	85, 20±3,3	<0,0001
САД при поступлении, мм рт. ст.	137, 2±5,6	131,2±5,3	0,0001
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	85,9±5,4	80,3±6,1	0,0001
Неблагоприятный КИ, n (%)	28 (29,6 %)	15 (25,9%)	0,622

Примечание: СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, КИ – клинический исход.

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов с острым коронарным синдромом

Table 2. Laboratory parameters of patients with acute coronary syndrome

Показатели	Значения в группах		p	
	Группа 1, n = 94	Группа 2, n = 58		
Глюкоза, ммоль/л	8,07±3,1	6,47±1,3	0,0002	
Хс ЛПНП, ммоль/л	3,92±1,1	2,63±1,0	<0,0001	
Хс ЛПВП, ммоль/л	1,16±0,8	1,38±0,9	0,050	
ТГ, ммоль/л	1,62±0,8	1,22±0,9	0,0041	
Фибриноген, г/л	4,48±2,8	5,14±2,9	0,157	
uPA, пг/мл	970,45±10,8	772,11±19,9	<0,0001	
suPAR, нг/мл	2,97±3,1	1,75±2,2	0,0089	
1,25(OH)2D, нг/мл	66,26±9,4	67,28±9,2	0,323	
25(OH)D, нг/мл	19,49±3,1	22,12±2,2	<0,0001	
МикроРНК-29	4,93±2,4	4,21±1,6	0,043	
МикроРНК-21	4,63±2,5	5,24±2,8	0,141	
МикроРНК-143	7,91±3,1	6,11±3,6	0,0010	
Распределение частот генотипов вариантов генов VDBP и VDR среди пациентов, n (%)				
VDR rs731236	T/T	44 (46,8)	20 (34,5)	0,120
	T/C	39 (41,5)	29 (50,0)	0,385
	C/C	11 (11,7)	9 (15,5)	0,479
VDR rs2228570	G/G	20 (21,3)	8 (13,7)	0,192
	A/G	52 (55,3)	31 (53,5)	0,873
	A/A	22 (23,4)	19 (32,8)	0,180
VDBP rs7041	T/G	47 (50,0)	30 (51,8)	0,826
	G/G	32 (34,1)	18 (31,0)	0,824
	T/T	15 (15,9)	10 (17,2)	0,926
VDBP rs4588	C/A	44 (46,8)	16 (27,6)	0,021
	C/C	44 (46,8)	36 (62,1)	0,086
	A/A	6 (6,4)	6 (10,3)	0,282

Примечание: Хс ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, Хс ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, suPAR – растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа, uPA – активатор плазминогена урокиназного типа, VDBP – витамин D-связывающий белок и VDR – рецептор витамина D.

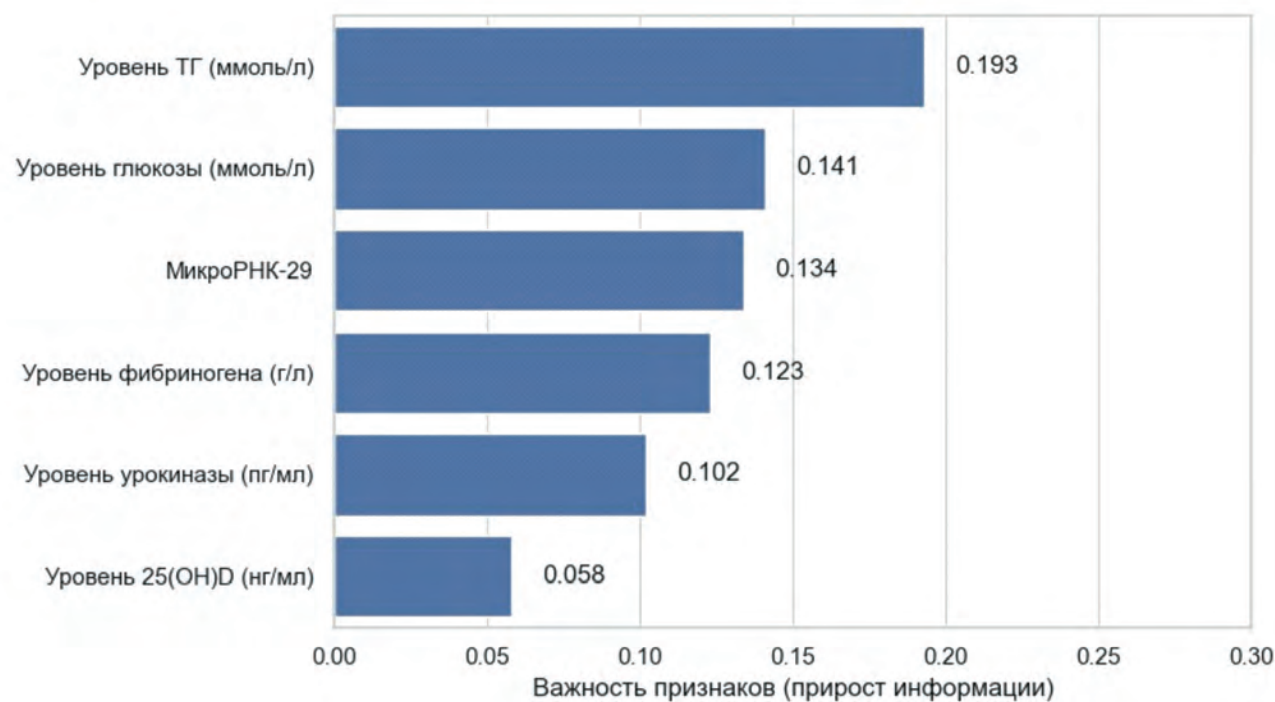


Рис. 1. Релевантные лабораторные показатели в группе пациентов с метаболическим синдромом

Fig. 1. Relevant laboratory parameters in a group of patients with metabolic syndrome

ятный КИ был верифицирован у 28 (29,6%) пациентов в группе 1 и у 15 (25,9%) – в группе 2. Летальный исход в группе 1 был зафиксирован у 8 (8,5%) больных. Другими неблагоприятными исходами являлись: повторный ОКС у 9 (9,5%), нарушение ритма после ОКС – у 7 (7,4%), аневризма левого желудочка – у 2 (2,1%) и ишемический инсульт – у 2 (2,1 %) пациентов.

Выявлена связь комбинированного неблагоприятного КИ с клинико-лабораторными показателями: в группе 1 – с наличием СД 2 ($r = 0,550$; $p < 0,0001$), уровнем Хс ЛПНП

($r = 0,234$; $p = 0,001$), микроРНК-29 ($r = 0,472$; $p < 0,0001$), растворимого рецептора урокиназы ($r = 0,542$; $p < 0,0001$) и полиморфизма витамин D-связывающего белка *VDBP* rs4588 с генотипом AA ($r = -0,472$; $p = 0,0011$), в группе 2 – с уровнем микроРНК-29 ($r = -0,411$; $p = 0,0013$), фибриногена ($r = 0,412$, $p < 0,0001$) и полиморфизма витамин D-связывающего белка *VDBP* rs4588 с генотипом AA ($r = -0,250$, $p < 0,0001$), рисунок 2.

При обучении алгоритмов ML единым набором при-

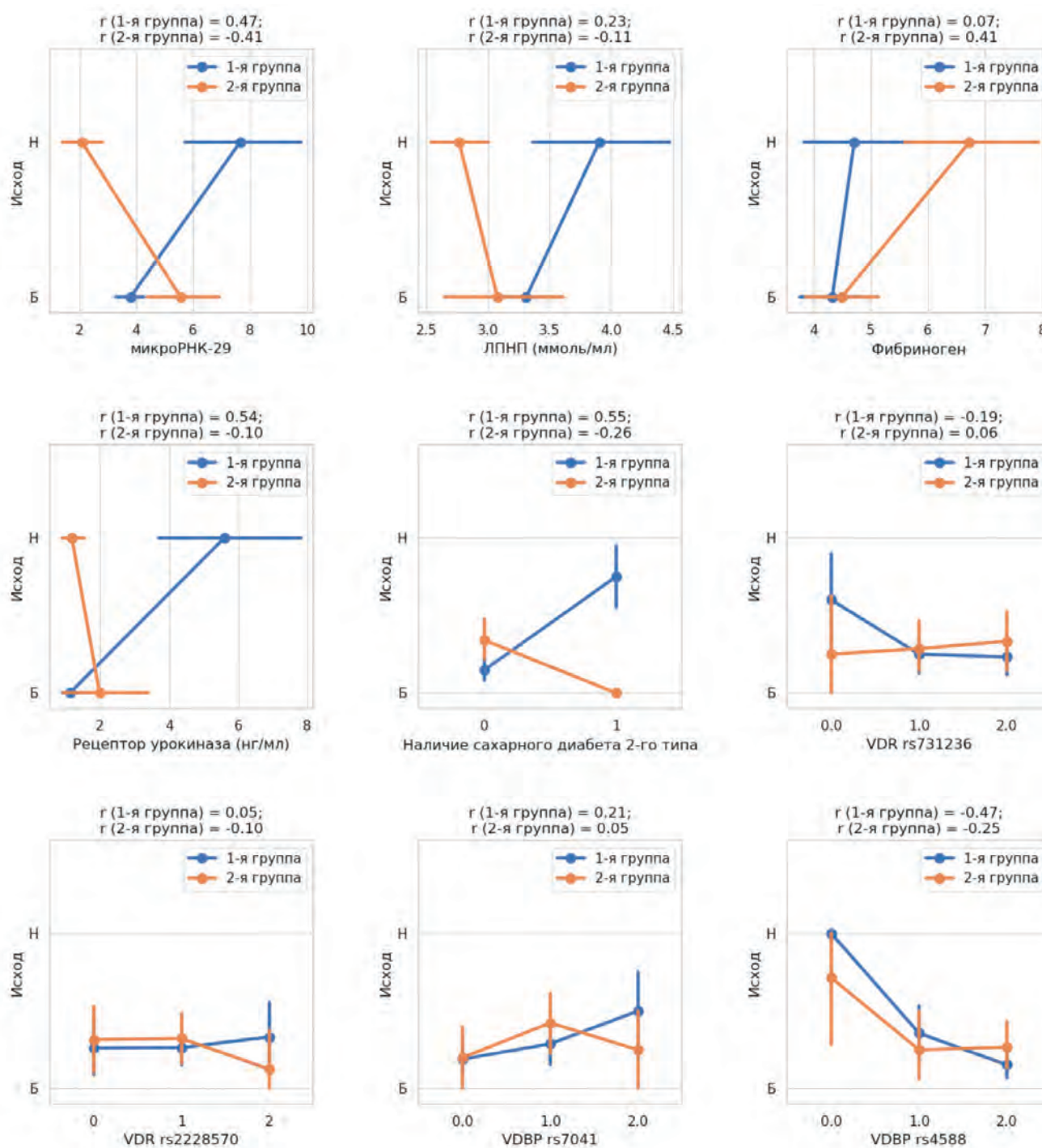


Рис. 2. Взаимосвязь исследуемых параметров с клиническим исходом острого коронарного синдрома

Примечание: Б – благоприятный клинический исход, Н – неблагоприятный клинический исход.

Fig. 2. Association of the parameters and the clinical outcome of acute coronary syndrome

Note: Б – favorable clinical outcome, Н – adverse clinical outcome.

знаков для каждой группы качество работы модели для верификации бинарного КИ составило 0,88. Значимыми признаками в отношении неблагоприятного КИ, имеющими высокий прирост информации в группе 1 в сравнении с группой 2, были: наличие СД (п.и. = 0,672; $p < 0,0001$), микроРНК-29 (п.и. = 0,328; $p < 0,0001$) и растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (п.и. = 0,101; $p = 0,0001$).

Обсуждение

В отношении течения и структуры МС у пациентов с ОКС на основании проведенного многофакторного анализа была выявлена релевантность для таких параметров, как уровень глюкозы, фибриногена, ТГ, урокиназы и растворимого рецептора урокиназы, витамина 25(ОН)D, микроРНК-29 и наличия СД.

Значимость показателей углеводного и липидного обмена в контексте клинических особенностей пациентов с метаболическими нарушениями не требует дополнительного обсуждения с точки зрения диагностических критериев МС. Наличие СД в качестве предиктора нежелательного КИ в группе пациентов с МС объясняется тождественностью факторов риска, таких как дислипидемия и ожирение, и общностью патогенетических механизмов, включающих воспаление, оксидативный стресс, снижение чувствительности тканей к инсулину и инсулинорезистентности как для СД, так и для МС. Полученные результаты соответствуют данным проспективных исследований, которые демонстрируют прямую взаимосвязь уровня гипергликемии и наличия СД 2 с неблагоприятным исходом пациентов с ОКС, включая более высокую смертность и вероятность развития повторного ОКС, в том числе на фоне метаболических нарушений [10].

Однако наличие СД, диагностированного на основании анамнестических данных и представленной медицинской документации как отдельно взятого параметра, малоцелесообразно рассматривать в качестве безусловного фактора, сопряженного с высоким риском развития неблагоприятного исхода. С целью повышения точности стратификации исходов на основании показателей углеводного обмена необходимо оценивать показатели мониторинга уровня глюкозы (гликированного гемоглобина), инсулинорезистентности и уровня инсулина, наряду с учетом длительности течения заболевания и сахароснижающей терапии.

Проблема нарушения метаболизма витамина D у пациентов с МС и взаимосвязь дефицита различных изоформ витамина D с метаболическими факторами в настоящее время также является достаточно освещенной [11] и требует уточнений только в рамках генетических аспектов. Эти аспекты в текущем исследовании представлены результатами оценки влияния различных генотипов и аллелей вариантов генов *VDR* и *VDBP* на прогноз и фенотип МС в когорте пациентов с острой коронарной патологией.

Интересен результат, подтверждающий взаимосвязь неблагоприятного КИ с генотипом *VDBP* rs4588 AA. В отечественной литературе имеются ограниченные сведения, которые указывают на взаимосвязь полиморфизма *VDBP* rs4588 с наличием в генотипе аллеля A с развитием и течением сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе у пациентов с метаболическими нарушениями. В единичных работах продемонстрировано, что наличие данного генотипа ассоциировано у пациентов с повышением

уровня паратиреоидного гормона в крови. Это может внести свой вклад в развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы с более высоким риском смертности по сравнению с общей популяцией, обусловленное как преобладанием кардиоваскулярных факторов риска метаболического генеза, так и результатами опосредованного действия паратгормона на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудистой стенки [12]. Кроме того, аллель rs4588-A и соответствующий ему гаплотип, усугубляющий изменения в функции *VDBP*, дополнительно влияют на метаболизм витамина D и иммунорегуляторные функции. Имеются данные литературы, которые свидетельствуют о том, что у участников с генотипами *VDBP* rs4588 AA наблюдается значительно более высокий уровень Хс ЛПНП, что в настоящем исследовании также ассоциировано с неблагоприятным исходом [13].

На наш взгляд, аспектами, заслуживающими особого внимания с точки зрения персонализированной медицины, является роль генетических параметров, в частности микроРНК-29, и урокиназной системы как биомаркеров МС и предикторов неблагоприятного исхода больных с ОКС, имеющих метаболические нарушения.

Несмотря на обнаруженную в ряде исследований кардиоспецифичность, результаты выявили значимость уровня микроРНК-29 в качестве предиктора неблагоприятного КИ в группе пациентов с МС, что наряду с релевантностью микроРНК-29 для метаболических нарушений позволяет рассматривать данный генетический показатель в качестве биомаркера течения метаболических нарушений у пациентов с ОКС. Полученные результаты согласуются с современными данными литературы, указывающими на взаимосвязь повышения уровня микроРНК-29 с нарушениями как липидного, так и углеводного обмена и влияние уровня микроРНК-29 на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с МС [14, 15].

Данный факт подтверждается исследованиями, в которых продемонстрировано достоверное повышение микроРНК-29 у больных алиментарно-конституциональным ожирением, СД 2, корреляции уровня микроРНК-29 с концентрацией глюкозы натощак и индексом инсулинорезистентности HOMA-IR, инсулином, С-пептидом, уровнем Хс ЛПНП и ТГ [16, 17].

Говоря о роли урокиназной системы, на сегодняшний день имеются сведения, указывающие на ее регуляторную функцию в многоступенчатом каскаде воспаления, фибринолиза, эндотелиального повреждения и процессах ангио- и артериогенеза при ишемии, которые являются ключевыми патогенетическими звеньями как ОКС, так и метаболической дисфункции. Несмотря на отсутствие убедительных данных литературы в отношении изменения уровней растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа и собственно урокиназы на фоне течения МС, их участие в процессах активации провоспалительных цитокинов, а также регуляции активации, миграции и пролиферации лейкоцитов позволяет рассматривать компоненты урокиназной системы в качестве потенциальных биомаркеров метаболических нарушений [7, 18].

Заключение

Результаты исследования дали возможность предположить возможные предикторы развития осложнений и летальности у пациентов с МС в годичный срок после

перенесенного ОКС. Наиболее интересными, на наш взгляд, представляются данные, полученные в результате проведения многофакторного анализа, которые позволяют рассматривать взаимосвязь неблагоприятных исходов ОКС с высокими уровнями микроРНК-29, растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа и представленностью полиморфизма витамин D-связывающего белка *VDBP* rs4588 с генотипом AA. Полученные сведения могут способствовать расширению

возможностей раннего прогнозирования исходов, повышению качества профилактики и контроля осложнений, связанных с ОКС, у пациентов с МС, однако необходимо дальнейшее изучение механизма действия выявленных биомаркеров, а также их взаимосвязи с течением восстановительного периода после перенесенного ИМ.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6306. DOI: [10.15829/1560-4071-2025-6306](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6306) EDN: [IVJCUK](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6306)
2. Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В., et al. Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6306. (In Russ.) DOI: [10.15829/1560-4071-2025-6306](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6306) EDN: [IVJCUK](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6306)
3. Шальнова С.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):4952. DOI: [10.15829/1560-4071-2022-4952](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4952) EDN: [OCPROJ](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4952)
4. Shal'nova S.A., Drapkina O.M., Kucenko V.A., et al. Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):4952. (In Russ.) DOI: [10.15829/1560-4071-2022-4952](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4952) EDN: [OCPROJ](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4952)
5. Косматова О.В., Мягкова М.А., Скрипникова И.А. Влияние витамина D и кальция на сердечно-сосудистую систему: вопросы безопасности. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):140–148. DOI: [10.17116/profmed202023031140](https://doi.org/10.17116/profmed202023031140) EDN: [YMVCRY](https://doi.org/10.17116/profmed202023031140)
6. Kosmatova O.V., Mlyagkova M.A., Skripnikova I.A. Effects of vitamin D and calcium on the cardiovascular system: safety issues. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(3):140–148. (In Russ.) DOI: [10.17116/profmed202023031140](https://doi.org/10.17116/profmed202023031140) EDN: [YMVCRY](https://doi.org/10.17116/profmed202023031140)
7. Yaman A.E., Ceylan U.S. Effects of vitamin D levels on long-term coronary events in patients with proven coronary artery disease: Six-year follow-up. *J. Clin. Med*. 2023;12(21):6835. DOI: [10.3390/jcm12216835](https://doi.org/10.3390/jcm12216835)
8. Ponasenko A., Sinitskaya A., Sinitsky M., et al. The role of polymorphism in the endothelial homeostasis and vitamin D metabolism genes in the severity of coronary artery disease. *Biomedicine*. 2023;11(9):2382. DOI: [10.3390/biomed11092382](https://doi.org/10.3390/biomed11092382) EDN: [GONXKS](https://doi.org/10.3390/biomed11092382)
9. Hindy G., Tyrrell D.J., Vasbinder A., et al. Increased soluble urokinase plasminogen activator levels modulate monocyte function to promote atherosclerosis. *J. Clin. Investigation*. 2022;132(24):e158788. DOI: [10.1172/jci158788](https://doi.org/10.1172/jci158788)
10. Improta-Caria A.C., Rodrigues L.F., Joaquim V.H.A., et al. MicroRNAs regulating signaling pathways in cardiac fibrosis: potential role of the exercise training. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2024;326(3):H497–H510. DOI: [10.1152/ajpheart.00410.2023](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00410.2023)
11. Marinescu M.-C., Lazar A.-L., Marta M.M., et al. Non-coding RNAs: prevention, diagnosis, and treatment in myocardial ischemia–reperfusion injury. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(5):2728. DOI: [10.3390/ijms23052728](https://doi.org/10.3390/ijms23052728)
12. Михайлова Л.В., Рафальский В.В., Абламейко Е.М. и др. Поиск предикторов осложнений острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST – протокол проспективного открытого когортного исследования ПРОМЕТЕЙ. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(1):50–56. DOI: [10.29001/2073-8552-2024-39-1-50-56](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-50-56) EDN: [JNGATW](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-50-56)
13. Mikhailova L.V., Rafalsky V.V., Ablameiko A.M., et al. Search for predictors of complications of acute coronary syndrome with ST segment elevation – protocol of a prospective open cohort study PROMETHEUS. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):50–56. (In Russ.) DOI: [10.29001/2073-8552-2024-39-1-50-56](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-50-56) EDN: [JNGATW](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-50-56)
14. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н. и др. Сахарный диабет 2-го типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп. *Сахарный диабет*. 2018;21(2):105–112. DOI: [10.14341/DM8828](https://doi.org/10.14341/DM8828) EDN: [XTDPWP](https://doi.org/10.14341/DM8828)
15. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Borel' K.N., et al. Diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction: prognostic options for interaction in patients of different age groups. *Diabetes mellitus*. 2018;21(2):105–112. (In Russ.) DOI: [10.14341/DM8828](https://doi.org/10.14341/DM8828) EDN: [XTDPWP](https://doi.org/10.14341/DM8828)
16. Каронова Т.Л., Салухов В.В., Дзгоева Ф.Х. и др. Дефицит витамина D у пациентов с избыточной массой тела: современные стратегии и практические аспекты. *Проблемы Эндокринологии*. 2025;71(1):92–98. DOI: [10.14341/probl13557](https://doi.org/10.14341/probl13557) EDN: [CZPHPG](https://doi.org/10.14341/probl13557)
17. Karonova T.L., Salukhov V.V., Dzgoeva F.Kh., et al. Vitamin D deficiency in overweight patients: current strategies and practical aspects. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):92–98. (In Russ.) DOI: [10.14341/probl13557](https://doi.org/10.14341/probl13557) EDN: [CZPHPG](https://doi.org/10.14341/probl13557)
18. Добрева Е.А., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др. Кардиоваскулярные нарушения у пациентов с первичным гиперпаратиреозом по данным регистра. *Профилактическая медицина*. 2020;23(6):вып. 2:26–35. DOI: [10.17116/profmed20202306226](https://doi.org/10.17116/profmed20202306226) EDN: [WAGYKO](https://doi.org/10.17116/profmed20202306226)
19. Dobreva E.A., Eremkina A.K., Mirnaya S.S., et al. Cardiovascular disorders in patients with primary hyperparathyroidism according to registry data. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(6):Issue 2:26–35. (In Russ.) DOI: [10.17116/profmed20202306226](https://doi.org/10.17116/profmed20202306226) EDN: [WAGYKO](https://doi.org/10.17116/profmed20202306226)
20. Lian C., Ying K., Shao H., et al. Relationship of VDR and VDBP gene polymorphisms with sepsis susceptibility and prognosis. *Front. Genet*. 2025;16:1590750. DOI: [10.3389/fgene.2025.1590750](https://doi.org/10.3389/fgene.2025.1590750)
21. Yesuf H.A., Molla M.D., Malik T., et al. MicroRNA-29-mediated cross-talk between metabolic organs in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications: A narrative review. *Cell. Biochem. Funct*. 2024;42(4):e4053. DOI: [10.1002/cbf.4053](https://doi.org/10.1002/cbf.4053)
22. Dalgaard L.T., Sørensen A.E., Hardikar A.A., Joglekar M.V. The microRNA-29 family: role in metabolism and metabolic disease. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol*. 2022;323(2):C367–C377. DOI: [10.1152/ajpcell.00051.2022](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00051.2022)
23. Дылева Ю.А., Груздева О.В. МикроРНК и ожирение. Современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65(7): 411–417. DOI: [10.18821/0869-2084-202065-7-411-417](https://doi.org/10.18821/0869-2084-202065-7-411-417) EDN: [VAFQCC](https://doi.org/10.18821/0869-2084-202065-7-411-417)
24. Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V. MicroRNA and obesity. A modern view of the problem (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020;65(7):411–417. (In Russ.) DOI: [10.18821/0869-2084-202065-7-411-417](https://doi.org/10.18821/0869-2084-202065-7-411-417) EDN: [VAFQCC](https://doi.org/10.18821/0869-2084-202065-7-411-417)
25. Mohany K.M., Al Rugaie O., Al-Wutayd O., et al. Investigation of the levels of circulating miR-29a, miR-122, sestrin 2 and inflammatory markers in obese children with/without type 2 diabetes: a case control study. *BMC Endocr. Disord*. 2021;21(1):152. DOI: [10.1186/s12902-021-00829-z](https://doi.org/10.1186/s12902-021-00829-z)
26. Mahmood N., Mihalciu C., Rabbani S.A. Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. *Front. Oncol*. 2018;8:24. DOI: [10.3389/fonc.2018.00024](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00024)

Информация о вкладе авторов

Калугина Л.В. – разработка концепции исследования и написание протокола, написание первой версии рукописи, утверждение окончательной версии для публикации; Тынтерова А.М. – вклад в разработку концепции исследования, написание первой версии рукописи, корректировка статьи; Литвинова Л.С. – организация проведения лабораторных исследований, корректировка статьи; Хоймов М.С. – статистическая обработка материалов исследования; Полякова А.П. – подготовка и редактирование текста рукописи. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Калугина Лариса Викторовна, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой терапии, Институт медицины и наук о жизни, БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, e-mail: mihalysa@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5070-5955>.

Тынтерова Анастасия Михайловна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Балтийский центр нейротехнологий и искусственного интеллекта, БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, e-mail: antynterova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1743-4713>.

Литвинова Лариса Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий; профессор, кафедра фундаментальной медицины, Институт медицины и наук о жизни, БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, e-mail: larisalitinova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5231-6910>.

Хоймов Матвей Сергеевич, младший научный сотрудник, Балтийский центр нейротехнологий и искусственного интеллекта, БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, e-mail: matthewkhoimov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8056-2019>.

Полякова Алина Павловна, ассистент, кафедра терапии, Институт медицины и наук о жизни, БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, e-mail: Alina_polyakova2610@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9047-751X>.

Поступила 11.12.2025;
рецензия получена 21.07.2026;
принята к публикации 29.07.2026.

Information on author contributions

Kalugina L.V. – study concept and writing of the protocol, writing the first version of the manuscript, approval of the final version for publication; Tynterova A.M. – study concept, writing the first version of the manuscript, correction of the article; Litvinova L.S. – organization of laboratory research, article editing; Khoimov M.S. – statistical processing of research materials; Polyakova A.P. – preparation and editing of the manuscript text. 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.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Larisa V. Kalugina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Therapy, Institute of Medicine and Life Sciences, IKBFU, Kaliningrad, Russia, e-mail: mihalysa@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5070-5955>.

Anastasya M. Tynterova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Baltic Center for Artificial Intelligence and Neurotechnology, IKBFU, Kaliningrad, Russia, e-mail: antynterova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1743-4713>.

Larisa S. Litvinova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Center for Immunology and Cellular Biotechnologies, IKBFU, Kaliningrad, Russia, e-mail: larisalitinova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5231-6910>.

Matvei S. Khoimov, Junior Research Scientist, Baltic Center for Neurotechnology and Artificial Intelligence, IKBFU, Kaliningrad, Russia, e-mail: matthewkhoimov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8056-2019>.

Alina P. Polyakova, Assistant, Department of Therapy, Institute of Medicine and Life Sciences, IKBFU, Kaliningrad, Russia, e-mail: Alina_polyakova2610@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9047-751X>.

Received 11.12.2025;
review received 21.07.2026;
accepted for publication 29.07.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-164-172>
УДК 616.1-05-055.1-057:616-085.5/.7

Стресс в семье и поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин, работающих в режиме экспедиционной вахты

Акимов А.М.^{1,3}, Гафаров В.В.², Егоров А.А.³

¹ Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ), 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН), 630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

³ ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет» (ФГБОУ ВО «ТИУ»), 625000, Российская Федерация, Тюмень, ул. Володарского, 38

Аннотация

Мировые тенденции по снижению сердечно-сосудистой смертности во второй декаде XXI в., продемонстрированные в ряде исследований, выдвигают на первый план другой феномен – рост распространенности психосоциальных факторов (ПСФ) риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и такого фактора хронического социального стресса, как стресс в семье. Полученные взаимосвязи распространенности стресса в семье и поведенческих характеристик при мобильном характере труда в зависимости от стажа работы на нефтегазовом производстве Арктических территорий России целесообразно использовать для формирования комплексной программы первичной профилактики ССЗ.

Цель исследования: определение ассоциаций распространенности стресса в семье с некоторыми параметрами отношения к курению, питанию, физической активности в зависимости от стажа среди работающих экспедиционно-вахтовым методом в условиях Арктики.

Материал и методы. Объектом исследования явились мужчины в возрасте 25–54 лет, работающие в режиме экспедиционной вахты на промышленном предприятии АО «ЕВРАКОР», выборка составила 750 человек, отклик – 82,4%. Для определения стресса в семье, отношения к табакокурению, питанию, физической активности применялась анкета ВОЗ MONICA-MOPSY.

Результаты. Независимо от стажа работы экспедиционной вахтой, при наличии стресса в семье среди мужчин 25–54 лет установлено увеличение интенсивности курения табака. С увеличением стажа работы до 9 лет отмечается тенденция к снижению доли бросивших курить, при стаже 10 лет и больше – к снижению попыток бросить курить. При стаже работы в режиме экспедиционной вахты 10 лет и более и наличии стресса в семье определены тенденции к нарушению диеты и безуспешным попыткам к ее соблюдению. При стаже более 3 лет среди мужчин 25–54 лет с наличием стресса в семье установлено уменьшение физической активности и снижение оценки своей физической активности относительно ровесников.

Заключение. Определение стресса в семье, анализ его ассоциаций с отношением «вахтовиков» к курению, питанию и физической активности в зависимости от стажа мобильного характера труда может являться основополагающим элементом при формировании научно обоснованной программы первичной профилактики ССЗ среди мужчин, работающих на нефтегазодобывающем комплексе Арктического региона России.

Ключевые слова:	организованная популяция; мужчины; экспедиционная вахта; стресс в семье; курение; питание; физическая активность.
Финансирование:	работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.
Соответствие принципам этики:	научное исследование было проведено в рамках бюджетных тем № НИОКТР: 122020300112-4 и НИИТПМ № FWNР-2024-0002. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Акимов А.М., Гафаров В.В., Егоров А.А. Стресс в семье и поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин, работающих в режиме экспедиционной вахты. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):164–172. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-164-172

Акимов Александр Михайлович, e-mail: akimovam@infarkta.net.

© Акимов А. М., Гафаров В. В., Егоров А. А., 2026

Family stress and behavioral risk factors for cardiovascular disease in men working on expeditionary duty

Akimov A.M.^{1,3}, Gafarov V.V.², Egorov A.L.³

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia (Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMС), 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

² Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences" (RIIPM — Branch of IC&G SB RAS), 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

³ Industrial University of Tyumen, 38, Volodarsky str., Tyumen, 625004, Russian Federation

Abstract

Global trends in reducing cardiovascular mortality in the second decade of the 21st century, demonstrated by a number of studies, highlight another phenomenon – the increase in the prevalence of psychosocial risk factors for cardiovascular diseases, and in particular, such a factor of chronic social stress as stress in the family. The obtained relationships between the prevalence of stress in the family with the mobile nature of work and behavioral characteristics, depending on the length of service in the oil and gas industry of the Arctic territories of Russia, seem necessary to use for the formation of a comprehensive program for the primary prevention of cardiovascular diseases.

Aim: To determine of associations between the prevalence of stress in the family and some parameters of attitudes towards smoking, nutrition, and physical activity depending on length of service among those working on expeditionary shifts in the Arctic.

Material and Methods. The study subjects were men aged 25–54 years working in the expeditionary shift mode at the industrial enterprise EURACOR, the sample consisted of 750 people, the response rate was 82.4%. The WHO MONICA-MOPSY questionnaire was used to determine stress in the family, attitudes towards smoking, nutrition, and physical activity.

Results. Regardless of length of service on an expeditionary watch, in the presence of family stress, an increase in the intensity of tobacco smoking was found among men aged 25–54 years; with an increase in work experience up to nine years, a tendency towards a decrease in the proportion of people who quit smoking was determined; with experience of ten years or more, a decrease in attempts to quit smoking was determined. With 10 years or more of experience in expeditionary watch mode and the presence of stress in the family, tendencies towards diet violations and unsuccessful attempts to adhere to it were identified. With more than three years of experience, among men 25–54 years old with stress in the family, a decrease in physical activity and a decrease in assessment of their physical activity compared with peers were found.

Conclusion. An analysis of the definition of stress in the family, its associations with the attitude of shift workers to smoking, nutrition and physical activity depending on the length of service of the expedition shift, can be a fundamental element of the scientific position in the formation of a program for the primary prevention of cardiovascular diseases in the Arctic.

Keywords:	organized population; men; expeditionary watch; family stress; smoking; nutrition; physical activity.
Funding:	the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations.
Compliance with ethical standards:	the scientific study was carried out within the budget topics of NIOCTR: 122020300112-4 and NIITPM FWNR-2024-0002. All patients signed an informed consent form to participate in the study.
For citation:	Akimov A.M., Gafarov V.V., Egorov A.L. Family stress and behavioral risk factors for cardiovascular disease in men working on expeditionary duty. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):164–172. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-164-172

Введение

Мировые тенденции по снижению сердечно-сосудистой смертности во второй декаде XXI в., продемонстрированные в ряде исследований, выдвигают на первый план такой феномен, как рост распространенности психосоциальных факторов риска (ПСФ) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе факторов хронического социального стресса и их составляющей – стресса

в семье [1–3]. Анализ крупных эпидемиологических исследований показал, что стресс в семье ассоциирован с высоким риском развития ССЗ [4–6]. В то же время такие поведенческие характеристики, как курение табака, нерациональное питание и низкая физическая активность (НФА) ассоциировались с более высоким риском инсульта и общим риском развития ССЗ [7, 8].

Как показывают литературные источники, основные составляющие социально-экономического статуса (уровень доходов и образования, профессиональная принадлежность, семейное положение) оказывают значительное влияние на состояние здоровья населения. В условиях современного мира нельзя игнорировать данную составляющую жизни населения при разработке мер профилактики и лечения. Кроме того, различные особенности характера труда, доходов населения, общего уровня развития региона, религиозные и семейные ценности могут по-разному проявляться в различных популяциях, что объясняет необходимость в выявлении социально-экономических факторов, присущих конкретной территории [1, 9].

Результаты обширных исследований неблагоприятного влияния стресса в семье на риск возникновения сердечно-сосудистой патологии необходимо рассматривать вместе с поведенческими факторами риска (ФР), так как семейный статус в значительной мере определяет образ жизни и отношение к здоровью, особенно в экстремальных условиях работы экспедиционно-вахтовым методом, широко практикующимся на Арктических территориях России [10–12]. В ряде исследований показано, что выявление стресса в семье при анализе данных эпидемиологических исследований в дальнейшем может определять пациентов в группы высокого сердечно-сосудистого риска [1, 12].

ССЗ остаются приоритетной проблемой общественно-го здравоохранения в Сибирском регионе, и в частности на его Арктических территориях, где медико-демографическая ситуация крайне неблагоприятна и характеризуется значительными неоднородностями и диспропорциями [1]. К настоящему времени необходимость использования концепции регионального подхода для эффективного решения проблем общественного здоровья убедительно аргументирована [9]. Западная Сибирь с ее обширной арктической территорией, широким использованием вахтового характера труда на предприятиях нефтегазодобывающего комплекса обуславливает формирование ряда общерегиональных проблем и тенденций в состоянии здоровья лиц, преимущественно мужчин экономически активного возраста, задействованных в этом производственном процессе. Эпидемиологические исследования, проведенные на арктических территориях Западной Сибири к настоящему времени, продемонстрировали неблагоприятный и неоднозначный профиль сердечно-сосудистого риска населения региона [13].

Вместе с тем длительный стаж работы экспедиционной вахтой в Арктической зоне также может быть определен как ФР развития сердечно-сосудистой патологии [10, 13]. При этом негативное влияние поведенческих ФР в экстремальных условиях Арктики, связанное с факторами хронического социального стресса, в частности с наличием стресса в семье у «вахтовиков», до настоящего времени не было изучено, хотя в целом негативное отношение к здоровью, особенно при длительном стаже, показано в нескольких работах [12, 14–16]. Полученные взаимосвязи распространенности стресса в семье и поведенческих характеристик при мобильном характере труда в зависимости от стажа работы на нефтегазовом производстве Арктических территорий России необходимо использовать для формирования комплексной программы первичной профилактики ССЗ [17, 18].

Цель исследования: определение ассоциаций рас-

пространенности стресса в семье с некоторыми параметрами отношения к табакокурению, питанию, физической активности в зависимости от стажа среди работающих экспедиционно-вахтовым методом в условиях Арктики.

Материал и методы

Объектом исследования, проведенного в рамках кардиологического скрининга 2022–2023 гг., явились мужчины в возрасте 25–54 лет, работающие в режиме экспедиционной вахты на промышленном предприятии АО «ЕВРАКОР». В соответствии с предоставленным администрацией списком работников промышленного предприятия, методом «случайных чисел» в компьютерном варианте была сформирована репрезентативная выборка среди работников мужского пола, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда. Возрастные категории выборки: 25–34, 35–44, 45–54 лет. Выборка составила 750 человек, по 250 в каждом из трех десятилетий жизни, отклик на кардиологический скрининг – 82,4%. Исследование проводилось с применением стандартного вопросника ВОЗ МОНИКА-психосоциальная [1]. Научное исследование было проведено в рамках бюджетных тем № НИОКТР: 122020300112-4 и НИИТПМ № FWNR-2024-0002. Оценка стажа работы в режиме экспедиционной вахты в арктических условиях проводилась по следующим параметрам: 1) стаж 3 года и менее; 2) стаж от 4 до 9 лет; 3) стаж 10 и более лет.

Стресс в семье, отношение к курению табака, питание, физическую активность регистрировались в соответствии с анкетой ВОЗ MONICA-MOPSY «Знание и отношение к своему здоровью» (табл. 1–3).

Под стрессом принято понимать универсальную физиологическую и психологическую реакцию организма на сильное внешнее или внутреннее воздействие (стрессор). В настоящем исследовании был использован термин «стресс в семье», по сути отражающий наличие стрессоров в семье, а не саму реакцию стресса. Поскольку исследование было проведено в рамках протокола ВОЗ MONICA-MOPSY, и термин «стресс в семье» закрепился именно в таком понимании и применяется в участвующих российских центрах в обозначенном варианте [1, 11, 12, 18, 19], мы также сочли возможным использовать этот термин.

Стресс в семье, согласно протоколу ВОЗ MONICA-MOPSY, устанавливался посредством анализа преимущественно положительных утверждений из перечня фиксированных ответов по следующим тестовым вопросам с соответствующими ответами (от 2 до 4): «Тяжело болел или умер кто-нибудь из Ваших близких в течение 12 месяцев?» – учитывался ответ «да»; «изменилось ли Ваше семейное положение за последние 12 месяцев (женится, развелся, оставил семью, овдовел, родился ребенок, другое)» – учитывались ответы «одно изменение», «несколько изменений»; «были ли у Вас в семье серьезные конфликты в течение последних 12 месяцев?» – учитывались ответы «был один», «несколько», «бывает часто»; «мешает ли Вам что-нибудь спокойно отдохнуть дома?» – учитывался ответ «да». Наличие стресса в семье устанавливалось при хотя бы одном положительном ответе из числа учитываемых вариантов, отсутствие стресса – при отсутствии положительных ответов из числа учитываемых вариантов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспече-

ния IBM SPSS STATISTICS 21.0. При оценке статистически значимых различий между выборочными долями совокупности в двух группах применялся критерий χ^2 Пирсона, критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами двух участвующих центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Ограничение исследования. В исследование были включены данные обследования организованной популяции мужчин 25–54 лет, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда в Арктике. В число обследованных, согласно протоколу, не вошли лица моложе 25 лет и старше 54 лет, лица, отказавшиеся от обследования, а также лица женского пола.

Результаты

Относительно стресса в семье были проанализированы ответы обследованных мужчин, работающих в режиме экспедиционной вахты, в возрастном аспекте, а также сравнительно со стандартизованным по возрасту показателем 25–54 лет.

Так, по первому параметру стресса в семье (смерть или тяжелая болезнь близких в течение последних 12 мес.) статистически значимых различий в возрастных группах не определялось, не было выявлено и существенных различий со стандартизованным по возрасту показателем – независимо от возраста, потеря или тяжелая болезнь близких имела место почти у пятой части «вахтовиков» (18,7%).

Одно или несколько изменений семейного положения среди лиц, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда, имело место почти у трети работников (31,3%). У «вахтовиков» в возрасте 35–44 лет несколько изменений семейного положения в течение года происходило существенно чаще сравнительно с группой более молодого возраста 25–34 лет (20,9% vs 9,8%, $p = 0,0016$), но было сопоставимым со стандартизованным по возрасту показателем в целом в выборке (20,9% vs 16,5%, $p = 0,4439$).

Более половины (54,3%) «вахтовиков» имели серьезные конфликты в семье за последние 12 мес. В младшей возрастной группе 25–34 лет серьезные конфликты происходили существенно чаще сравнительно с «вахтовиками» в возрасте 35–44 лет (33,2% vs 21,4%, $p = 0,0066$) и 45–54 лет (33,2% vs 10,6%, $p < 0,001$). Статистически значимые различия с общепопуляционным показателем были установлены у мужчин 25–34 лет (21,4% vs 33,2%, $p = 0,0011$) и 45–54 лет (21,4% vs 10,6%, $p = 0,0004$) соответственно с возрастанием величины параметра в первом случае и снижением – во втором.

По отсутствию домашнего отдыха статистически значимые различия в возрастном диапазоне были получены в возрастной категории 25–34 лет (59,3%, $p < 0,001$). Мужчины молодого возраста значительно реже, чем в старших возрастных группах (35–44 лет – 35,9%, 45–54 лет – 25,8%) имели такую возможность.

Отношение к курению табака среди мужчин 25–54 лет при наличии либо отсутствии стресса в семье в зависимости от стажа работы экспедиционно-вахтовым методом в условиях Арктического региона отражено в таблице 1. Были выявлены статистически значимые различия

между группами наличия и отсутствия стресса в семье по отдельным параметрам отношения респондентов к курению табака – относительно попыток изменить что-либо в своем курении и динамики табакокурения у респондентов за анализируемый временной период в течение предыдущего года.

Так, при отсутствии стресса в семье существенно больше мужчин никогда не курили в группах со стажем работы экспедиционно-вахтовым методом 3 и менее года (23,2% vs 8,7%, $p = 0,0433$) и 4–9 лет (18,5% vs 2,1%, $p < 0,001$).

При более длительном стаже работы экспедиционно-вахтовым методом – соответственно больше 3 лет и в особенности больше 10 лет – статистически значимые различия в пользу отсутствия стресса в семье были получены в следующих подгруппах обследованных: «курил, но бросил» (4–9 лет: 16,3% vs 3,8%, $p < 0,001$; 10 лет и более: 18,5% vs 2,1%, $p = 0,0057$) и «курю, никогда не пытался бросить» (10 лет и более: 46,4% vs 16,3%, $p < 0,001$) (см. табл. 1).

Статистически значимые различия относительно рационального питания были получены касательно наличия или отсутствия стресса в семье только в группе «вахтовиков» со стажем работы в Арктике 10 лет и более. Так, при наличии стресса в семье существенно меньше мужчин указывали на отсутствие у них показаний к соблюдению принципов рационального питания (в контексте данного вопроса – диеты) (18,3% vs 41,3%, $p = 0,0008$), а также о нерегулярном соблюдении таких принципов (7,3% vs 23,1%, $p = 0,0037$). На безуспешные попытки соблюдения принципов рационального питания (диеты) чаще указывали мужчины, работающие в режиме экспедиционной вахты и с наличием стресса в семье (26,8% vs 8,7%, $p = 0,0010$). Аналогичная закономерность имела место и среди лиц, которым соблюдать диету было необходимо по каким-либо медицинским показаниям (42,7% vs 19,2%, $p = 0,0005$) (см. табл. 2).

В таблице 3 представлены результаты, касающиеся физической активности мужчин экономически активного возраста, ассоциированной со стрессом в семье в зависимости от стажа работы экспедиционно-вахтовым методом в Арктической зоне России. Так, одним из аспектов оценки физической активности является вопрос о проведении и регулярности физической зарядки.

При стаже работы экспедиционной вахтой более 3 лет и особенно более 10 лет и наличии стресса в семье «вахтовики» чаще демонстрировали стремление регулярно выполнять физическую зарядку (стаж 4–9 лет: 19,3% vs 9,8%, $p = 0,0018$, стаж 10 лет: 10,5% vs 23,9%, $p = 0,0012$), которое ассоциировалось с большей встречаемостью безуспешных попыток к ее проведению (стаж 4–9 лет: 19,3% vs 9,8%, $p = 0,0370$, стаж 10 лет: 26,8% vs 13,5%, $p = 0,0220$) (см. табл. 3).

Другим важным аспектом оценки физической активности у «вахтовиков» является активное или пассивное проведение досуга, что в условиях работы экспедиционно-вахтовым методом весьма затруднено, а в период отдыха между вахтами особенно затруднено при наличии стресса в семье.

Существенно более активное проведение досуга среди «вахтовиков» было установлено в группах с отсутствием стресса в семье также при стаже работы 4–9 лет и 10 лет и более (стаж 4–9 лет: 3,8% vs 25,0%, $p < 0,001$, стаж 10 лет: 4,9% vs 25,0%, $p = 0,0001$). По другим от-

Таблица 1. Отношение к курению мужчин, занятых в режиме экспедиционной вахты, в зависимости от стресса в семье

Table 1. Attitudes toward smoking among men working on expeditionary duty, depending on family stress

Вопрос / отношение	Стресс в семье – курение														
	≤ 3 (n = 102)					4–9 (n = 330)					10 ≥ (n = 186)				
	n = 46, наличие стресса		n = 56, отсутствие стресса		p	n = 238, наличие стресса		n = 92, отсутствие стресса		p	n = 82, наличие стресса		n = 104, отсутствие стресса		p
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Пытались ли Вы когда-нибудь изменить что-либо в своем курении?															
1. Никогда не курил	4	8,7	13	23,2	0,0433	5	2,1	17	18,5	>0,001	7	8,5	17	16,3	0,1147
2. Курил, но бросил	6	13,0	5	8,9	0,5050	9	3,8	15	16,3	0,0001	6	7,3	23	22,1	0,0057
3. Курю, но меньше	2	4,3	9	16,1	0,0540	14	5,9	15	16,3	0,0027	10	12,2	23	22,1	0,0787
4. Курю, но бросал на некото- рое время	4	8,7	4	7,1	0,5272	91	38,2	16	17,4	0,0003	6	7,3	13	12,5	0,2465
5. Пытался бросить курить, но безуспешно	12	26,1	7	12,5	0,0795	62	26,1	11	12	0,0057	15	18,3	11	10,7	0,1319
6. Курю, никогда не пытался бросить	18	39,2	18	32,2	0,4625	57	23,9	18	19,5	0,3941	38	46,4	17	16,3	0,0000
Курите ли Вы больше, чем год назад?															
1. Да, больше	10	21,7	3	5,4	0,0145	40	16,8	8	8,7	0,0609	29	35,4	9	8,7	0,0000
2. Курю также	24	52,2	23	41,1	0,2630	171	71,8	38	41,3	>0,001	29	35,4	33	31,7	0,6016
3. Курю меньше	3	6,5	12	21,4	0,0307	13	5,5	14	15,2	0,0037	11	13,3	23	22,1	0,1274
4. В течение года не курил	9	19,6	18	32,1	0,1519	14	5,9	32	34,8	>0,001	13	15,9	39	37,5	0,0011

Таблица 2. Отношение к питанию мужчин, занятых в режиме экспедиционной вахты, в зависимости от стресса в семье

Table 2. Attitudes to nutrition of men engaged in expeditionary watch mode, depending on stress in the family

Вопрос / отношение	Стресс в семье – Питание														
	≤ 3 (n = 102)					4–9 (n = 330)					10 ≥ (n = 186)				
	n = 46, наличие стресса		n = 56, отсутствие стресса		p	n = 238, наличие стресса		n = 92, отсутствие стресса		p	n = 82, наличие стресса		n = 104, отсутствие стресса		p
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Пытались ли Вы делать какие-нибудь изменения в питании?															
1. Мне не нужно было соблюдать диету	12	26,1	17	30,4	0,6343	84	35,3	30	32,6	0,6455	15	18,3	43	41,3	0,0008
2. Я должен соблюдать диету ради здоровья, но не делаю	21	45,6	19	33,9	0,2275	92	38,7	34	37,2	0,7758	35	42,7	20	19,2	0,0005
3. Пытался, но безуспешно	5	10,9	10	17,9	0,3214	47	19,7	12	13	0,1541	22	26,8	9	8,7	0,0010
4. Я соблюдаю диету, но не регулярно	8	17,4	4	7,1	0,0988	15	6,3	10	10,7	0,1598	6	7,3	24	23,1	0,0037
5. Я изменил питание ради здоровья и теперь соблюдаю диету	0	0	6	10,7	–	0	0	6	6,5	–	4	4,9	8	7,7	0,3213

ветам на предложенный тест по оценке досуга статистически значимые различия между группами с наличием и отсутствием стресса в семье были получены лишь при стаже работы экспедиционной вахтой $10 \geq$ лет. Так, при наличии стресса большая часть респондентов проводила досуг физически пассивно (32,9% vs 4,8%, $p < 0,001$) либо утверждала, что досуга у них нет (9,8% vs 2,9%, $p = 0,0486$) (см. табл. 3).

Следующим параметром оценки физической активности у «вахтовиков» является ее динамика за предшествующий годовой период времени.

Существенные различия между группами с наличием и отсутствием стресса в семье были получены при стаже работы в режиме экспедиционной вахты работы 4–9 лет и $10 \geq$ лет по двум крайним позициям динамики физической активности за последние 12 мес. – «стал более активным» (стаж 4–9 лет: 5,5% vs 17,4%, $p = 0,0006$, стаж $10 \geq$ лет: 3,7% vs 17,3%, $p = 0,0025$) и «стал менее подвижным» (стаж 4–9 лет: 18,5% vs 4,3%, $p = 0,0004$, стаж $10 \geq$ лет: 9,8% vs 2,9%, $p = 0,0486$) (см. табл. 3).

Оценка физической активности респондентов относительно своих сверстников также является интересным показателем. Так, статистически значимые различия по оценке физической активности сравнительно с другими людьми того же возраста также имели место в группах со стажем работы экспедиционной вахтой 4–9 лет и $10 \geq$ лет – «вахтовики» с отсутствием стресса в семье считали себя значительно активнее (стаж 4–9 лет: 0,8% vs 9,8%, $p = 0,0002$, стаж $10 \geq$ лет: 3,7% vs 12,5%, $p = 0,0275$) и несколько активнее (стаж 4–9 лет: 13,4% vs 26,1%, $p = 0,0061$, стаж $10 \geq$ лет: 11,0% vs 26,9%, $p = 0,0068$). Соответственно, в группе со стажем 4–9 лет большая доля «вахтовиков» с наличием стресса в семье считала себя несколько пассивнее по сравнению с другими людьми своего возраста (16,4% vs 2,2%, $p = 0,0001$) (см. табл. 3).

Обсуждение

Эпидемиологические исследования, проведенные при промышленном освоении территорий Арктики, показали серьезные риски развития ССЗ и их конвенционных

Таблица 3. Отношение к физической активности мужчин, занятых в режиме экспедиционной вахты, в зависимости от стресса в семье**Table 3.** Attitudes toward physical activity among men working on expeditionary duty, depending on family stress

Стресс в семье – Физическая активность															
Вопрос / отношение	≤ 3 (n = 102)					4–9 (n = 330)					10 ≥ (n = 186)				
	n = 46, наличие стресса		n = 56, отсутствие стресса		p	n = 238, наличие стресса		n = 92, отсутствие стресса		p	n = 82, наличие стресса		n = 104, отсутствие стресса		p
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Делаете ли Вы физзарядку (кроме производственной)?															
1. Мне это не нужно	7	15,2	9	16,1	0,9061	50	21,0	23	25,0	0,4334	17	20,7	24	23,1	0,7017
2. Я должен бы делать зарядку, но не делаю	19	41,3	28	50,0	0,3807	116	48,8	38	41,3	0,2248	34	41,5	34	32,6	0,2175
3. Пытался, но безуспешно	9	19,6	8	14,3	0,4765	46	19,3	9	9,8	0,0370	22	26,8	14	13,5	0,0220
4. Делаю регулярно	11	23,9	11	19,6	0,6018	25	10,5	22	23,9	0,0018	9	11,0	32	30,8	0,0012
5. По мнению врачей, физзарядка мне противопоказана	0	0	0	0	–	1	0,4	0	0	–	0	0	0	0	–
Как Вы проводите досуг?															
1. Физически активно (работаю в саду, занимаюсь спортом, прогуливаюсь, катаюсь на велосипеде, бегаю и т.д.)	9	19,6	19	33,9	0,1058	9	3,8	23	25,0	>0,001	4	4,9	26	25,0	0,0001
2. Бывает всякое	28	60,9	31	55,4	0,5748	151	63,5	51	55,5	0,1805	43	52,4	70	67,3	0,0392
3. Физически пассивно (лежу, сижу, смотрю телевизор, читаю, пишу, мастерю что-нибудь и т.д.)	7	15,2	4	7,1	0,1618	71	29,8	14	15,2	0,2265	27	32,9	5	4,8	>0,001
4. У меня нет досуга	2	4,3	2	3,6	0,6135	7	2,9	4	4,3	0,3674	8	9,8	3	2,9	0,0486
Изменилась ли Ваша физическая активность (подвижность, занятие спортом и др.) в течение последних 12 месяцев?															
1. Да, стал более активным	5	10,9	13	23,2	0,1037	13	5,5	16	17,4	0,0006	3	3,7	18	17,3	0,0025
2. Не изменилась	39	84,8	42	75,0	0,2241	181	76,0	72	78,3	0,6703	71	86,5	83	79,8	0,2240
3. Стал менее подвижным	2	4,3	1	1,8	0,4260	44	18,5	4	4,3	0,0004	8	9,8	3	2,9	0,0486
Как оцениваете свою физическую активность по сравнению с другими людьми Вашего возраста?															
1. Я значительно активнее	3	6,5	9	16,1	0,1179	2	0,8	9	9,8	0,0002	3	3,7	13	12,5	0,0275
2. Несколько активнее	17	37,0	21	37,5	0,9550	32	13,4	24	26,1	0,0061	9	11,0	28	26,9	0,0068
3. Такой же, как и другие	25	54,3	24	42,8	0,2478	159	66,9	57	61,9	0,4061	61	74,3	58	55,8	0,0086
4. Несколько пассивнее	1	2,2	2	3,6	0,5740	39	16,4	2	2,2	0,0001	9	11,0	4	3,8	0,0546
5. Значительно пассивнее	0	0	0	0	–	6	2,5	0	0	–	0	0	1	1,0	–

ФР. Поведенческие ФР ССЗ при работе в Арктической зоне, где выявлена высокая распространенность курения табака, нерационального питания, НФА, играют особую роль и являются наиболее выраженными характеристиками поведения, отражающими отношение вахтовиков к своему здоровью и профилактике, а также и определению основного маркера – самооценки здоровья [10–12]. Вместе с тем при чрезвычайно высокой распространенности поведенческих ФР, особенно курения табака – наиболее выраженного фактора, согласно полученным результатам исследования, негативное влияние такого фактора хронического социального стресса, как стресс в семье, среди работников нефтегазодобывающего комплекса, занятых в режиме экспедиционной вахты в Арктическом регионе, представляется наиболее важным [15, 16].

Определенные в настоящем исследовании закономерности к росту распространенности курения табака и снижения попыток что-либо изменить в своем курении, НФА с ее отрицательной динамикой в течение последнего года и превалированием пассивного досуга и нерационального питания с установленным стрессом в семье, выявляют глубинную негативную ситуацию при мобильном характере работы в Арктической зоне России. Эта ситуация усугубляется при увеличении стажа работы экспедиционной вахтой, что указывает на необходимость ее дальнейшего изучения и принятия взвешенного решения по управлению здоровьем вахтовиков в условиях Аркти-

ки [10, 11]. Путем изучения субъективно-объективного показателя здоровья вахтовиков, в частности отношения к поведенческим характеристикам, непосредственно связанным с образом жизни в экстремальных арктических условиях, может быть определена готовность работников к участию в профилактических программах, особенно в группах высокого риска – при наличии факторов хронического социального стресса [1].

Результаты наших предыдущих исследований продемонстрировали значительное превышение распространенности как поведенческих ФР, так и факторов хронического социального стресса, в частности стресса в семье, в том числе с усугублением негативной ситуации при худшем отношении к своему здоровью, а также при увеличении стажа работы на Арктических территориях [11, 12]. Полученные данные не только предполагают серьезные риски развития сердечно-сосудистой патологии при работе более 3 лет в режиме экспедиционной вахты, но и являются обоснованием результатов, полученных ранее при анализе эпидемиологических исследований, которые показали неблагоприятный риск и прогноз при сочетанном влиянии традиционных и ПСФ [1, 15, 18]. Кроме того, выявленная ситуация подтверждает данные других исследователей о рискованном влиянии северного стажа в отношении развития инфекционной патологии, а также предопределяет выделение стажа работы экспедиционной вахтой более 3 лет как фактора риска развития ССЗ

в условиях работы на промышленных предприятиях Арктики [13–15].

В последние два десятилетия в Российской Федерации наблюдалась положительная тенденция к снижению табакокурения, росту физической активности В Центрах здоровья областных городов проводилась активная и достаточно эффективная работа по повышению приверженности населения к профилактике неинфекционных заболеваний, в том числе ССЗ [20]. В то же время эти позитивные тенденции не коснулись работников промышленных предприятий, расположенных на Арктических территориях России, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда, прежде всего в связи с особенностями режима работы экспедиционно-вахтовым методом с присущим ему социальными рисками, отдаленностью и неразвитой инфраструктурой самих территорий Крайнего Севера [10, 16].

Изучение поведенческих факторов риска ССЗ в зависимости от стресса в семье среди «вахтовиков», безусловно, предполагает дальнейшее рассмотрение причинно-следственной связи «режим экспедиционной вахты – ССЗ – стресс в семье». В данном контексте можно рассматривать влияние как режима экспедиционной вахты на развитие сердечно-сосудистой патологии, так и режима экспедиционной вахты на стресс в семье, который может быть и вторичен относительно вахтового режима.

Научных исследований, касающихся взаимосвязей факторов хронического социального стресса, особенно присущих этому контингенту работников, с чрезвычайно высокой распространенностью курения табака, НФА и нерациональным питанием на Арктических территориях России к настоящему времени не проводилось. Тем не менее, по данным ряда исследований, режим экспедиционной вахты как таковой является ФР развития ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний, сравнимый с поведенческими характеристиками здоровья на Крайнем Севере [12, 16, 21]. Следовательно, при учете ассоциации стресса в семье с поведенческими ФР в зависимости от стажа работы экспедиционной вахтой реализация социально ориентированных профилактических мероприятий может быть значительно более эффективной [1, 9, 13].

Таким образом, анализ определения факторов хронического социального стресса, в частности стресса в семье, его ассоциаций с отношением «вахтовиков» к табакокурению, питанию и физической активности в зависимости от стажа работы в режиме мобильного характера труда, может являться основополагающим элементом научной позиции при формировании программы первичной профилактики ССЗ и других неинфекционных заболеваний среди мужчин экономически активного возраста, работающих на нефтегазодобывающем комплексе Арктического региона России [1, 14, 15, 17, 21].

Выводы

1. Независимо от стажа работы экспедиционной вахтой, при наличии стресса в семье среди мужчин 25–54 лет установлено повышение интенсивности курения табака. С увеличением стажа работы до 9 лет определена тенденция к снижению доли бросивших курить, при стаже 10 лет и больше – к снижению попыток бросить курить.

2. Отклонения, касающиеся отдельных элементов рационального питания (диеты), преимущественно встречались у мужчин 25–54 лет при стаже работы в режиме

экспедиционной вахты 10 лет и более и наличии стресса в семье.

3. Мужчины 25–54 лет при стаже работы в режиме экспедиционной вахты более 3 лет с наличием стресса в семье значимо чаще отмечали уменьшение физической активности, а также ее снижение относительно своих сверстников.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Гафаров В.В., Акимова Е.В., Трубачева И.А. и др. Вклад психосоциальных факторов в выживаемость, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц 25–64 лет в Сибири (Новосибирск, Тюмень, Томск): результаты кросссекционных и когортных исследований 1981–2020 гг. *Атеросклероз*. 2024;20(4):397–412. DOI: [10.52727/2078-256X-2024-20-4-397-412](https://doi.org/10.52727/2078-256X-2024-20-4-397-412) EDN: [KDTMHK](https://www.edn.ru/KDTMHK)
2. Gafarov V.V., Akimova E.V., Trubacheva I.A., et al. The contribution of psychosocial factors to survival, the risk of developing cardiovascular diseases among people 25–64 years old in Siberia (Novosibirsk, Tyumen, Tomsk): results of cross-sectional and cohort studies 1981–2020. *Atherosclerosis*. 2024;20(4):397–412. (In Russ.). DOI: [10.52727/2078-256X-2024-20-4-397-412](https://doi.org/10.52727/2078-256X-2024-20-4-397-412) EDN: [KDTMHK](https://www.edn.ru/KDTMHK)
3. Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., et al. US Preventive Services Task Force. Risk Assessment for Cardiovascular Disease with Nontraditional Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *J. Am. Med. Assoc.* 2018;320(3):272–280. DOI: [10.1001/jama.2018.8359](https://doi.org/10.1001/jama.2018.8359)
4. Гоманова Л.И., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е. и др. Психосоциальный стресс как фактор риска развития хронических неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2023;26(8):114–120. DOI: [10.17116/profmed202326081114](https://doi.org/10.17116/profmed202326081114) EDN: [VWCYKE](https://www.edn.ru/VWCYKE)
5. Gomanova L.I., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., et al. Psychoemotional stress as a risk factor for the development of noncommunicable diseases. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(8):114–120. (In Russ.). DOI: [10.17116/profmed202326081114](https://doi.org/10.17116/profmed202326081114) EDN: [VWCYKE](https://www.edn.ru/VWCYKE)
6. Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2018;58(9):47–58. DOI: [10.18087/cardio.2018.9.10171](https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10171) EDN: [OZWKQZ](https://www.edn.ru/OZWKQZ)
7. Pogosova N.V., Boytsov S.A., Oganov R.G., et al. Clinical-Epidemiological Program of Studying Psychosocial Risk Factors in Cardiological Practice in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease: First Results of a Multicenter Study in Russia. *Kardiologiya*. 2018;58(9):47–58. (In Russ.). DOI: [10.18087/cardio.2018.9.10171](https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10171) EDN: [OZWKQZ](https://www.edn.ru/OZWKQZ)
8. Junior M.A.D., Carrillo P.S., Martínez-Gómez D., et al. Lifestyle behaviors, social and economic disadvantages, and all-cause and cardiovascular mortality: results from the US National Health Interview Survey. *Front. Public Health*. 2024;12:1297060. DOI: [10.3389/fpubh.2024.1369738](https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1369738)
9. de Vroeghe L., de Heer E.W., van der Thiel E., et al. Type D Personality, Concomitant Depressive and Anxiety Disorders, and Treatment Outcomes in Somatic Symptom and Related Disorders: An Observational Longitudinal Cohort Study. *Front. Psychiatry*. 2019;10:417. DOI: [10.3389/fpsy.2019.00417](https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00417)
10. Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25–64 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):45–57. DOI: [10.15829/1728-8800-2020-2600](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2600) EDN: [VAZAFK](https://www.edn.ru/VAZAFK)
11. Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kutsenko V.A., et al. Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25–64 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):45–57. (In Russ.) DOI: [10.15829/1728-8800-2020-2600](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2600) EDN: [VAZAFK](https://www.edn.ru/VAZAFK)
12. Alves A.J., Viana J.L., Cavalcante S.L., et al. Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated. *World J. Cardiol*. 2016;8(10):575–583. DOI: [10.4330/wjc.v8.i10.575](https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i10.575)
13. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический Архив*. 2020;92(1):4–9. DOI: [10.26442/00403660.2020.01.000510](https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000510) EDN: [KHXLES](https://www.edn.ru/KHXLES)

- Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Therapeutic Archives*. 2020;92(1):4–9. (In Russ.) DOI: [10.26442/00403660.2020.01.000510](https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000510) EDN: [KHXLLES](https://www.edn.ru/10.26442/00403660.2020.01.000510)
11. Акимов А.М., Бессонова М.И., Акимова Е.В. Личностная тревожность и ее ассоциации со стрессом на работе в открытой городской популяции. *Врач*. 2022;(12):38–42. DOI: [10.29296/25877305-2022-12-07](https://doi.org/10.29296/25877305-2022-12-07) EDN: [RHFSKK](https://www.edn.ru/10.29296/25877305-2022-12-07)
Akimov A., Bessonova M., Akimova E. Personal anxiety and its associations with stress at work in an open urban population. *Vrach*. 2022; 33 (12): 38–42. (In Russ.) DOI: [10.29296/25877305-2022-12-07](https://doi.org/10.29296/25877305-2022-12-07) EDN: [RHFSKK](https://www.edn.ru/10.29296/25877305-2022-12-07)
 12. Акимов А.М. Некоторые факторы хронического социального стресса у мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда на арктических территориях Тюменского региона (пилотное исследование). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(3):104–112. DOI: [10.18699/SSMJ20230313](https://doi.org/10.18699/SSMJ20230313) EDN: [CPSNUR](https://www.edn.ru/10.18699/SSMJ20230313)
Akimov A.M. Some factors of chronic social stress in male expeditionary-workers in the Arctic territories of the Tyumen region (pilot study). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):104–112. (In Russ.) DOI: [10.18699/SSMJ20230313](https://doi.org/10.18699/SSMJ20230313) EDN: [CPSNUR](https://www.edn.ru/10.18699/SSMJ20230313)
 13. Каюмова М.М., Акимов А.М., Бессонова М.И. и др. Ассоциации стресса в семье, параметров отношения к здоровью и его самооценки у работающих экспедиционно-вахтовым методом в Арктике. *Профилактическая медицина*. 2023;26(10):49–54. DOI: [10.17116/profmed20232610149](https://doi.org/10.17116/profmed20232610149) EDN: [VGUIVB](https://www.edn.ru/10.17116/profmed20232610149)
Kayumova M.M., Akimov A.M., Bessonova M.I., et al. Associations of stress in family, parameters of health attitude and self-rating in expeditionary rotation schedule workers of the Arctic region. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(10):49–54. (In Russ.) DOI: [10.17116/profmed20232610149](https://doi.org/10.17116/profmed20232610149) EDN: [VGUIVB](https://www.edn.ru/10.17116/profmed20232610149)
 14. Округин С.А., Репин А.Н. Частота возникновения острых коронарных катастроф в сезонном аспекте в условиях климата Западной Сибири. Популяционное исследование. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(1):52–58 DOI: [10.17802/2306-1278-2019-8-1-52-58](https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-52-58) EDN: [VXKCUQ](https://www.edn.ru/10.17802/2306-1278-2019-8-1-52-58)
Okrugin S.A., Repin A.N. Frequency of occurrence of acute coronary accidents in a seasonal aspect in the climate of Western Siberia. Population study. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2019;8(1):52–58. (In Russ.) DOI: [10.17802/2306-1278-2019-8-1-52-58](https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-52-58) EDN: [VXKCUQ](https://www.edn.ru/10.17802/2306-1278-2019-8-1-52-58)
 15. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М. Основные аспекты сезонной сердечно-сосудистой смертности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(1):92–98. DOI: [10.20996/1819-6446-2021-02-01](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-02-01) EDN: [EZJVMC](https://www.edn.ru/10.20996/1819-6446-2021-02-01)
Andreeva G.F., Gorbunov V.M. Main aspects of seasonal cardiovascular mortality. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):92–98. (In Russ.) DOI: [10.20996/1819-6446-2021-02-01](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-02-01) EDN: [EZJVMC](https://www.edn.ru/10.20996/1819-6446-2021-02-01)
 16. Валеева Э.Т., Гимранова Г.Г., Шайхлисламова Э.Р. Производственные и непроизводственные факторы риска развития болезней системы кровообращения у работников нефтяной промышленности. *Здоровье населения и среда обитания*. 2021;3(336):4–8. DOI: [10.35627/2219-5238/2021-336-3-4-8](https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-336-3-4-8) EDN: [GFCSVM](https://www.edn.ru/10.35627/2219-5238/2021-336-3-4-8)
Valeeva E.T., Gimranova G.G., Shaikhislamova E.R. Work-related and behavioral risk factors of diseases of the circulatory system in oil industry workers. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021;(3):4–8. (In Russ.) DOI: [10.35627/2219-5238/2021-336-3-4-8](https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-336-3-4-8) EDN: [GFCSVM](https://www.edn.ru/10.35627/2219-5238/2021-336-3-4-8)
 17. Кривошеков С.Г., Охотников С.В. Производственные миграции и здоровье человека на Севере. М. – Новосибирск: СО РАМН, 2000:118.
Krivoshchekov S.G., Okhotnikov S.V. Industrial migration and human health in the North. Moscow–Novosibirsk: SO RAMN; 2000:118. (In Russ.)
 17. Мамедов М.Н., Митченко Е.И., Серпитис П. и др. Обновленные европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Аналитический обзор. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022;10(33):4–11. DOI: [10.24412/2311-1623-2022-33-4-11](https://doi.org/10.24412/2311-1623-2022-33-4-11) EDN: [QNIWDE](https://www.edn.ru/10.24412/2311-1623-2022-33-4-11)
Mamedov M.N., Mitchenko E.I., Serpitis P., et al. Updated european guidelines for the prevention of cardiovascular diseases. Analytic review. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022;10(33):4–11. (In Russ.) DOI: [10.24412/2311-1623-2022-33-4-11](https://doi.org/10.24412/2311-1623-2022-33-4-11) EDN: [QNIWDE](https://www.edn.ru/10.24412/2311-1623-2022-33-4-11)
 18. 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 журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2018;4(31):148–153. DOI: [10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153) EDN: [YWUWBN](https://www.edn.ru/10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153)
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 Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;4(31):148–153. (In Russ.) DOI: [10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153) EDN: [YWUWBN](https://www.edn.ru/10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153)
 19. Акимова Е.В., Гакова Е.И., Гафаров В.В. и др. Факторы стресса в семье и на работе, ассоциированные с распространенностью ишемической болезни сердца среди мужчин, работающих в экспедиционно-вахтовых условиях производств Арктического региона. *Профилактическая медицина*. 2026;29(5):53–59. DOI: [10.17116/profmed20262905153](https://doi.org/10.17116/profmed20262905153) EDN: [LVDJRH](https://www.edn.ru/10.17116/profmed20262905153)
Akimova E.V., Gakova E.I., Gafarov V.V., et al. Family and work stress factors associated with the ischemic heart disease prevalence among men worked at expeditionary-shift company conditions of the Arctic region. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2026;29(5):53–59. (In Russ.) DOI: [10.17116/profmed20262905153](https://doi.org/10.17116/profmed20262905153) EDN: [LVDJRH](https://www.edn.ru/10.17116/profmed20262905153)
 20. Калинина А.М., Куликова М.С., Шепель Р.Н. и др. Множественные поведенческие факторы риска хронических неинфекционных заболеваний: концепция сцепленного влияния. *Профилактическая медицина*. 2025;28(1):44–49. DOI: [10.17116/profmed20252801144](https://doi.org/10.17116/profmed20252801144) EDN: [BZAVWZ](https://www.edn.ru/10.17116/profmed20252801144)
Kalinina A.M., Kulikova M.S., Shepel R.N., et al. Multiple behavioral risk factors for chronic noncommunicable diseases: the concept of concatenated influence. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025;28(1):44–49. (In Russ.) DOI: [10.17116/profmed20252801144](https://doi.org/10.17116/profmed20252801144) EDN: [BZAVWZ](https://www.edn.ru/10.17116/profmed20252801144)
 21. Акимова Е.В., Драчева Л.В., Гакова Е.И., Кузнецов В.А. Некоторые данные одномоментного скринингового исследования открытой популяции Тюмени. *Терапевтический архив*. 2000;4:44–46.
Akimova E.V., Dracheva L.V., Gakova E.I., Kuznetsov V.A. Data of a one-screening trial of an open Tumen population. *Therapeutic Archive*. 2000;4:44–46. (In Russ.)

Информация о вкладе авторов

Акимов А.М., Гафаров В.В. предложили концепцию исследования и разработали его протокол, написали первую версию рукописи, вместе с Егоровым А.Л. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи; Акимов А.М., Егоров А.Л. анализировали и интерпретировали данные.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Akimov A.M., Gafarov V.V. study concept and its protocol, the first version of the manuscript, and together with Egorov A.L. revision of the original version of the manuscript; Akimov A.M. and Egorov A.L. data analysis and interpretation.

All authors provided final consent for the manuscript to be submitted and agreed to be accountable for all aspects of the work, vouching for its accuracy and integrity.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Акимов Александр Михайлович, канд. соц. наук, старший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр Томского НИМЦ; доцент, кафедра транспорта и технологических систем, ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», Тюмень, Россия, e-mail: akimovam@infarkta.net; <http://orcid.org/0000-0001-5152-8460>.

Гафаров Валерий Васильевич, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Российской академии наук», Новосибирск, Россия, e-mail: valery.gafarov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-5701-7856>.

Егоров Андрей Леонидович, канд. техн. наук, доцент кафедры транспорта и технологических систем, ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», Тюмень, Россия, e-mail: e.al@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5787-1753>.

Поступила 19.11.2025;
рецензия получена 25.11.2025;
принята к публикации 02.09.2026.

Information about the authors

Alexander M. Akimov, Cand. Sci. (Soc.), Senior Research Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases of the Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRC, Tomsk, Russia; Associate Professor, Department of Transport and Technological Systems, Federal State Budget Educational institution of Higher Education «Industrial University of Tyumen», Tyumen, Russia, e-mail: akimovam@infarkta.net; <http://orcid.org/0000-0001-5152-8460>.

Valery V. Gafarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - branch of the Federal State Budgetary Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russia, e-mail: valery.gafarov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-5701-7856>.

Andrey L. Egorov, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Department of Transport and Technological Systems, Industrial University of Tyumen, Tyumen, Russia, e-mail: e.al@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5787-1753>.

Received 19.11.2025;
review received 25.11.2025;
accepted for publication 02.09.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-173-181>
УДК 616.126.52-003.84+616.13-004.6]-055.1/.3-053-092.9

Анализ гендерно-возрастных закономерностей развития атеросклероза аорты и липидно-кальциевого поражения створок аортального клапана сердца у гиперлипидемических мышей

Каноникина А.Ю., Кондратьев Е.А., Тюрина А.Е., Морозова А.Г.,
Изотова Е.С., Богданов Л.А., Шишкова Д.К., Кутихин А.Г.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ).
650002, Российская Федерация, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6

Аннотация

Введение. Разработка фармакологических вмешательств, на-правленных на замедление ремоделирования створок, требует надежных доклинических моделей, отражающих начальные стадии поражения АК. Для эффективного проведения эндотелиопротективных и антиатеросклеротических вмешательств на гиперлипидемических (в частности, *ApoE^{-/-}*) мышях необходимо определение оптимальных пола и возраста, при которых развивается стабильное атеросклеротическое поражение аорты и липидно-кальциевое поражение аортального клапана (АК).

Цель: проанализировать гендерно-возрастные закономерности развития липидного поражения аорты и липидного и кальциевого поражения АК у *ApoE^{-/-}* мышей.

Материал и методы. В исследование было включено 100 *ApoE^{-/-}* мышей – по 20 мышей (10 самцов и 10 самок) в возрасте 1, 3, 6, 12 и 18 мес. В качестве биоматериала для патоморфологического анализа были использованы аорты и содержащие АК сегменты левого желудочка.

Результаты. Липидное поражение аорты *ApoE^{-/-}* мышей детектировалось в возрасте от 6 мес., когда медианная доля пораженной липидами площади аорты у самцов составляла 0,90% (0,00–1,4), у самок – 1,47% (0,76–1,89%), $p = 0,35$. К 12-месячному возрасту данный показатель у самцов возрастал до 29,80% (19,22–33,42%), у самок – до 16,41% (13,18–19,50%), $p = 0,001$. Липидное поражение створок АК у *ApoE^{-/-}* мышей детектировалось, начиная с 1-месячного возраста (у самцов медианная доля пораженной липидами площади створок АК составляла 0,76% (0,14–1,54%), у самок – 1,07% (0,90–1,69%), $p = 0,27$ и далее прогрессировало в 3-месячном возрасте у самцов – до 2,95% (1,11–7,64%), у самок – до 7,15% (4,19–9,48%), $p = 0,14$; в 6-месячном возрасте у самцов – до 8,04% (5,68–13,89%), у самок – до 5,70% (4,63–10,21%), $p = 0,31$; в 12-месячном возрасте у самцов – до 15,58% (12,27–21,44%), у самок – до 8,95% (7,52–10,02%), $p = 0,002$). До 6 мес. у *ApoE^{-/-}* мышей отмечали лишь единичные очаги кальцификации. В 12-месячном возрасте медианная доля кальциевого поражения створок АК у самцов составила 4,87% (3,27–9,19%), у самок – 5,76% (2,96–9,26%), $p = 0,91$. Увеличение площади и интенсивности окрашивания ализариновым красным сопровождалось ростом площади липидного поражения аорты ($r = 0,736$ и $r = 0,708$ соответственно).

Заключение. Липидное поражение аорты у *ApoE^{-/-}* мышей детектируется после 6-месячного возраста и стабилизируется к 12-месячному возрасту. Липидное поражение створок АК у *ApoE^{-/-}* мышей обоих полов обнаруживается уже в возрасте от 1 до 3 мес., прогрессирует к 6-месячному возрасту и стабилизируется к 12-месячному возрасту. Липидное поражение аорты и АК в 12-месячном возрасте более выражено у самцов. Очаги минерализации створок АК у *ApoE^{-/-}* мышей начинают формироваться в возрасте 6 мес. со стабилизацией кальцификации к 12-месячному возрасту. Корреляция липидного поражения аорты и кальциевого поражения створок АК указывает на патогенетический параллелизм данных процессов у *ApoE^{-/-}* мышей.

Ключевые слова:

гиперлипидемические мыши; пол; возраст; атеросклероз; липидное поражение; кальцификация; аорта; аортальный клапан.

Финансирование:	работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0001 «Разработка новых фармакологических подходов к экспериментальной терапии атеросклероза, технологий серийного производства реактивов и расходных материалов для изучения физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы и программного обеспечения на основе искусственного интеллекта для автоматизированной диагностики патологий системы кровообращения и автоматизированного расчета сердечно-сосудистого риска» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты», https://gisnauka.ru/nioctr/detail/5O90V6DKTDEZ3L37R544GP18 .
Соответствие принципам этики:	протокол исследования и сбор биоматериала от лабораторных животных были одобрены локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол заседания № 5 от 10.04.2023 г.). Исследование было выполнено в соответствии с принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986) и с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (согласно рекомендациям Объединения специалистов по работе с лабораторными животными RusLASA).
Для цитирования:	Канонькина А.Ю., Кондратьев Е.А., Тюрина А.Е., Морозова А.Г., Изотова Е.С., Богданов Л.А., Шишкова Д.К., Кутихин А.Г. Анализ гендерно-возрастных закономерностей развития атеросклероза аорты и липидно-кальциевого поражения створок аортального клапана сердца у гиперлипидемических мышей. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):173–181. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-173-181

Analysis of gender and age-related patterns of lipid and calcium deposition in aortas and aortic valve leaflets of hyperlipidemic mice

Kanonykina A.Yu., Kondratiev E.A., Tyurina A.E., Morozova A.G., Izotova E.S., Bogdanov L.A., Shishkova D.K., Kutikhin A.G

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Barbarash Boulevard, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

Background. Efficient implementation of endothelial-protective and anti-atherosclerotic interventions in hyperlipidemic (including *ApoE^{-/-}* mice requires the identification of the optimal experimental parameters (sex and age) for the stable detection of aortic atherosclerosis as well as lipid and calcium deposition in the aortic valve.

Aim: To analyze gender and age-related patterns of lipid deposition in the aorta and lipid and calcific lesions of the aortic valve in *ApoE^{-/-}* mice.

Material and Methods. The study included 100 *ApoE^{-/-}* mice: 20 mice (10 males and 10 females) at each of the following ages: 1, 3, 6, 12, and 18 months. Aortas and left ventricle segments with the aortic valve (AV) were used as for histopathological analysis.

Results. Lipid deposition in the aorta of *ApoE^{-/-}* mice was first detected at 6 months of age, whilst the median proportion of lipid-positive aortic area was 0.90% (IQR: 0.00–1.44%) in males and 1.47% (IQR: 0.76–1.89%, $p = 0.35$) in females. By 12 months of age, median proportion of lipid-positive aortic area in the aorta increased to 29.80% (IQR: 19.22–33.42%) in males and 16.41% (IQR: 13.18–19.50%, $p = 0.001$) in females. Lipid deposition in the AV leaflets was detected starting from 1 month of age (median lipid-positive area: 0.76% [IQR: 0.14–1.54%] in males and 1.07% [IQR: 0.90–1.69%], $p = 0.27$ in females) and progressively increased (at 3 months: 2.95% [IQR: 1.11–7.64%] in males vs. 7.15% [IQR: 4.19–9.48%], $p = 0.14$ in females; at 6 months: 8.04% [IQR: 5.68–13.89%] in males vs. 5.70% [IQR: 4.63–10.21%], $p = 0.31$ in females; at 12 months: 15.58% [IQR: 12.27–21.44%] in males vs. 8.95% [IQR: 7.52–10.02%], $p = 0.002$ in females). Up to 6 months, only sporadic calcification foci were observed in *ApoE^{-/-}* mice. At 12 months, the median proportion of calcified AV leaflet area was 4.87% (IQR: 3.27–9.19%) in males and 5.76% (IQR: 2.96–9.26%, $p = 0.91$) in females. The increase in both the area and intensity of Alizarin Red staining correlated with the extent of lipid deposition in the aorta ($r = 0.736$ and $r = 0.708$, respectively).

Conclusion. Aortic lipid lesions in *ApoE*^{-/-} mice are consistently detectable after 6 months of age and stabilizes by 12 months. Lipid lesions in the AV leaflets of *ApoE*^{-/-} mice of both sexes is detectable as early as 1–3 months, progresses until 6 months, and stabilizes by 12 months. At 12 months, lipid lesions of both the aorta and AV are more pronounced in males than in females. Mineralization foci of AV leaflets begin to develop at approximately 6 months of age, with stabilization of calcification by 12 months. The strong correlation between lipid deposition in the aorta and calcium deposition in the AV leaflets suggests a pathogenetic parallelism of these processes within the circulatory system of *ApoE*^{-/-} mice. These findings indicate that *ApoE*^{-/-} mice can be optimally withdrawn from experiments between 9 and 12 months of age.

Keywords:	hyperlipidemic mice; sex; age; atherosclerosis; lipid deposition; calcification; aorta; aortic valve.
Funding:	this study was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (National Project Science and Universities) to fulfill the Research Topic of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2024-0001 «Novel anti-atherosclerotic therapies and machine learning solutions for automated diagnosis and prognostication of cardiovascular disease», https://gisnauka.ru/nioktr/detail/5O90V6DKTD EZ3L37R544GP18 .
Compliance with ethical standards:	the study protocol and collection of biomaterial from laboratory animals were approved by the Local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (protocol No. 5 dated April 10, 2023). The study was conducted in accordance with the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) as well as Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes (in line with the recommendations of the Russian Laboratory Animal Science Association, Rus-LASA).
For citation:	Kanonykina A.Yu., Kondratiev E.A., Tyurina A.E., Morozova A.G., Izotova E.S., Bogdanov L.A., Shishkova D.K., Kutikhin A.G. Analysis of gender and age-related patterns of lipid and calcium deposition in aortas and aortic valve leaflets of hyperlipidemic mice. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):173–181. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-173-181

Введение

Наиболее частым возраст-ассоциированным приобретенным пороком сердца является стеноз аортального клапана (АК), который сопровождается его кальцификацией и коррелирует с выраженностью атеросклеротического поражения сосудов [1]. Дегенеративные изменения АК, включающие его инфильтрацию липидами и иммунными клетками, фибротическое утолщение и формирование очагов минерализации, представляя собой многоэтапный и длительно развивающийся патологический процесс. Липидное и кальциевое поражение АК сопровождается снижением эластичности и подвижности его створок в сочетании с увеличением их жесткости, что снижает эффективность функционирования АК и в конечном счете приводит к его дисфункции [2]. На ранних стадиях поражение клапанов обусловлено дисфункцией эндотелия, отложением липидов, окислительным стрессом и патологической активацией клапанных интерстициальных клеток, синтезирующих избыточное количество компонентов внеклеточного матрикса и подвергающихся остеохондрогенной дифференцировке [3].

Несмотря на то, что клинически выраженный аортальный стеноз выявляется преимущественно у лиц старших возрастных групп [4], субклиническое поражение створок АК развивается значительно раньше и остается практически неизученным из-за отсутствия доступного биоматериала и ограниченных возможностей визуализации in vivo [5]. Наряду с возрастом существенный вклад в развитие данного патологического процесса вносят традиционные факторы сердечно-сосудистого риска – гиперлипидемия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет и хроническая болезнь почек [2, 3]. Накопление липидов и

появление микрокальцификатов отражают начальные, потенциально обратимые этапы патогенеза, и рассматриваются в качестве критически важных точек приложения для фармакопрофилактики кальцинирующего стеноза АК [2, 3].

Разработка фармакологических вмешательств, направленных на замедление ремоделирования створок, требует надежных доклинических моделей, отражающих начальные стадии поражения АК. Большинство доступных животных моделей ориентированы на воспроизведение выраженной кальцификации и требуют сочетания тяжелых генетических модификаций, атерогенной диеты или искусственного механического повреждения створок, что ограничивает их применение при оценке профилактических вмешательств [6, 7]. В этой связи особый интерес представляют *ApoE*^{-/-} мыши, у которых уже при содержании на стандартной диете развивается выраженная гиперлипидемия и атеросклеротическое поражение крупных сосудов, которое по выраженности схоже с семейной гиперхолестеринемией [6, 7]. Согласно данным литературы [6–8], у взрослых (≥ 12 мес.) *ApoE*^{-/-} мышей выявляется поражение створок АК, включая инфильтрацию иммунными клетками, диффузное накопление липидов и формирование кальцификатов, что делает их перспективной моделью для воспроизведения протекающих в АК патологических процессов.

Эффективных подходов к фармакопрофилактике или фармакотерапии стеноза АК до настоящего времени разработано не было, что делает актуальным проведение доклинических и клинических исследований в данном направлении. При этом развитие атеросклероза аорты и липидного и кальциевого поражения АК происходит спон-

танно, что соответствует естественному течению патологии и обеспечивает релевантность указанной животной модели для изучения механизмов раннего липидного и кальциевого поражения АК.

Цель исследования: провести анализ гендерно-возрастных закономерностей развития атеросклероза аорты и липидно-кальциевого поражения АК сердца у *ApoE*^{-/-} мышей на стандартной диете. Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Получить биоматериал (аорты с прилежащим сегментом левого желудочка, содержащей АК) у самцов и самок *ApoE*^{-/-} в возрасте 1, 3, 6, 12 и 18 мес.

2. Оценить выраженность липидного поражения аорты у *ApoE*^{-/-} мышей различного пола и возраста.

3. Изучить выраженность липидного и кальциевого поражения створок АК у *ApoE*^{-/-} мышей различного пола и возраста.

4. Провести корреляционный анализ между показателями липидного и кальциевого поражения аорты и АК.

Материал и методы

В исследование было включено 100 *ApoE*^{-/-} мышей (50 самцов и 50 самок) – по 20 мышей (10 самцов и 10 самок) в возрасте 1 мес. (что соответствует 16–19 годам у человека), 3 мес. (что соответствует 20–34 годам у человека), 6 мес. (что соответствует 35–44 годам у человека), 12 мес. (что соответствует 60–74 годам у человека) и 18 мес. (что соответствует 75–90 годам у человека). В качестве биоматериала для патоморфологического анализа были использованы аорты с содержащими АК прилежащими сегментами левого желудочка. Уход за *ApoE*^{-/-} мышами был описан нами ранее [8].

При выведении из эксперимента животным проводили анестезию с использованием смеси кислорода и изофлурана (80489, Vetpharma Animal Health) в соотношении 1:1. После извлечения аорты ее очищали от адвентициальной оболочки и периваскулярной жировой ткани, а сердце под микроскопическим контролем (OPMI pico, Carl Zeiss) разделяли горизонтально на две половины для получения сегмента левого желудочка, содержащего АК, который впоследствии использовали для гистологического исследования. Для выявления липидного поражения аорты использовали липофильный краситель Oil Red O (23576, Sisco Research Laboratories) по описанному ранее протоколу [8]. Съемку образцов проводили с помощью стереомикроскопа (SZ51, Olympus) по принципу en face (интимой вверх).

АК отмывали в 1 мл фосфатно-солевого буфера, после чего подсушивали салфеткой и замораживали в специальной металлической форме с криогелем Tissue-Tek (4583, Electron Microscopy Sciences) при температуре –195 °С путем погружения в сосуд Дьюара с жидким азотом. Полученные замороженные блоки хранили при температуре –80 °С до этапа подготовки серийных гистологических срезов. Серийные срезы толщиной 5 мкм изготавливали с использованием криотома (CryoStar NX50, Thermo Scientific). Для оценки площади кальциевого поражения створок АК срезы окрашивали кальциотропным красителем Alizarin Red S (010043LP, Ленреактив) по описанному ранее протоколу [8]. Оценку площади липидного поражения створок АК проводили после окрашивания липофильным красителем Oil Red O и гематоксилином по протоколу, представленному ранее [8].

Визуализацию результатов проводили на флюоресцентном микроскопе (AxioImager.A1, Carl Zeiss) при помощи светофильтра Fs09 – LP515 и объективов EC-Plan-NEOFLUAR 10x/0,3 Ph1 (Carl Zeiss) и EC-Plan-NEOFLUAR 20x/0,5 Ph2 (Carl Zeiss) с последующей световой микроскопией на этом же микроскопе. Выбор данного светофильтра был обусловлен его способностью детектировать характерное для окрашивания липидов красителем Oil Red O и окрашивания очагов кальцификации красителем Alizarin Red S флюоресцентное свечение с высокой чувствительностью и наибольшей среди других светофильтров специфичностью. Полуколичественный анализ площади липидного и кальциевого поражения выполняли в программе ImageJ (National Institutes of Health) посредством бинаризации соответствующих флюоресцентных изображений.

Статистический анализ выполняли с использованием программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software). Вследствие относительно небольшого размера выборки ($n = 10$ мышей в каждой группе) в качестве описательных характеристик количественных показателей использовали в основном медианы и межквартильные диапазоны, $Me (Q1–Q3)$. Доля пораженной липидами площади аорты у самцов в 12-месячном и 18-месячном возрасте представлена средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$. Анализ различий количественных показателей между самцами и самками в каждой возрастной группе проводили по критерию Манна – Уитни. Корреляционные связи между выраженностью липидного поражения и кальцификации в общей группе оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень значимости составлял $p = 0,05$.

Результаты

Независимо от пола мышей в возрасте 1 мес. и 3 мес. не было выявлено липидного поражения аорты (рис. 1). В возрасте 6 мес. медианная доля пораженной липидами площади аорты (то есть положительно окрашенной липофильным красителем Oil Red O площади) у самцов составила 0,90% (0,00–1,44%), у самок – 1,47% (0,76–1,89%), $p = 0,35$. К 12-месячному возрасту медиана данного показателя у самцов возросла до 29,80% (19,22–33,42%), у самок – до 16,41% (13,18–19,50%), $p = 0,001$. К 18-месячному возрасту липидное поражение аорты у самцов стабилизировалось. Медианная доля пораженной липидами площади аорты составила лишь 23,47% (15,58–44,82%), а у самок увеличилась до 20,35% (15,50–28,34%), $p = 0,63$ (см. рис. 1).

Следует отметить, что средняя доля пораженной липидами площади аорты у самцов в 12-месячном и 18-месячном возрасте составила $27,90 \pm 7,44$ и $28,24 \pm 17,55\%$ соответственно, а у самок в 12-месячном и 18-месячном возрасте – $16,60 \pm 5,04$ и $22,46 \pm 9,83\%$ соответственно. Таким образом, стабильность липидного поражения в 12-месячном возрасте была выше, чем в 18-месячном. Полученные данные указывают на объективно слабое развитие атеросклероза аорты у *ApoE*^{-/-} мышей до 6-месячного возраста и на его активное прогрессирование в возрасте от 6 до 12 мес., а также свидетельствуют о существенно большей выраженности липидного поражения аорты у самцов *ApoE*^{-/-} мышей в сравнении с самками в 12-месячном возрасте.

Для сопоставления атерогенеза в аорте и АК был проведен сравнительный анализ липидного поражения

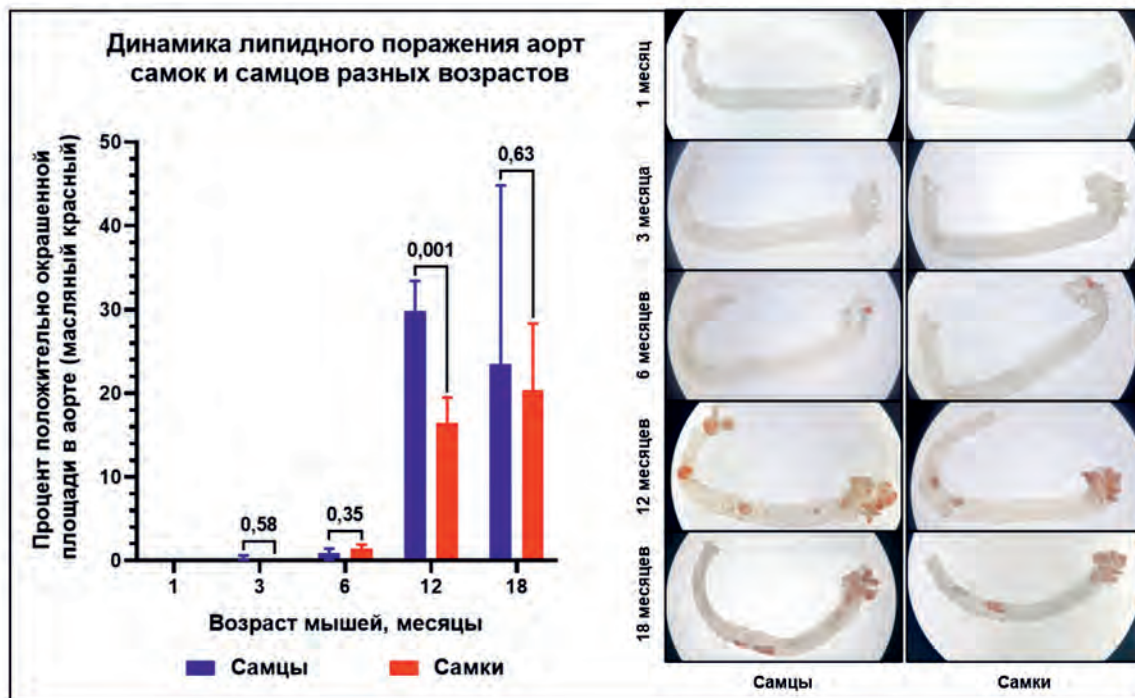


Рис. 1. Сравнительный анализ липидного поражения аорты у *ApoE*^{-/-} мышей различного пола (самцы, самки) и возраста (1, 3, 6, 12 и 18 мес.). Слева – результаты полуколичественного анализа площади липидного поражения по U-критерию Манна – Уитни после бинаризации стереомикроскопических изображений аорты. Значения p представлены над соответствующими сравнениями. Синие столбики – самцы; красные столбики – самки. Справа – репрезентативные стереомикроскопические изображения аорт самцов и самок *ApoE*^{-/-} мышей в возрасте от 1 до 18 мес. после окрашивания целых рассеченных макропрепаратов аорты липофильным красителем масляным красным (Oil Red O)

Fig. 1. Comparative analysis of aortic lipid lesions in *ApoE*^{-/-} mice of different sexes (males, females) and ages (1, 3, 6, 12, and 18 months). Left: a semi-quantitative analysis of the lipid lesions after the image binarization, Mann – Whitney U-test, p values are indicated above the corresponding comparisons, blue and red bars represent males and females, respectively. Right: representative stereomicroscopy images of the aortas from male and female *ApoE*^{-/-} mice (1, 3, 6, 12, and 18 months of age) after en face Oil Red O staining

створок АК у *ApoE*^{-/-} мышей различного пола в каждой возрастной группе. Медианная доля пораженных липидами створок АК в 1-месячном возрасте у самцов составила 0,76% (0,14–1,54%), у самок – 1,07% (0,90–1,69%), $p = 0,27$ (рис. 2). К 3-месячному возрасту отмечалось выраженное прогрессирование липидного поражения АК с увеличением медианной доли пораженных липидами створок у самцов до 2,95% (1,11–7,64%), а у самок до 7,15% (4,19–9,48%), $p = 0,14$. К 6-месячному возрасту у самцов наблюдалось дальнейшее увеличение накопления липидов в АК с повышением медианы вышеуказанного показателя до 8,04% (5,68–13,89%), а у самок – 5,70% (4,63–10,21%), $p = 0,31$. К 12-месячному возрасту медианная доля пораженных липидами створок АК у самцов увеличивалась до 15,58% (12,27–21,44%), у самок – до 8,95% (7,52–10,02%), со статистически значимым различием между самцами и самками ($p = 0,002$, см. рис. 2).

По аналогии с липидным поражением аорты, к 18-месячному возрасту медианная доля липидного поражения в случае с АК стабилизировалась и составила у самцов 14,30% (8,40–20,42%), у самок – 6,57% (4,01–13,90%), ($p = 0,14$; см. рис. 2). Таким образом, липидное поражение АК начинало прогрессировать уже в возрасте от 1 до 3 мес. В совокупности эти данные также указывали на стабилизацию липидного поражения АК к 12-месячному возрасту, концептуально подтверждая результаты по анализу возрастных закономерностей липидного поражения аорты. Как и в случае с липидным поражением аорты, в 12-месячном и 18-месячном возрасте выраженность липидного поражения АК у самцов *ApoE*^{-/-} мышей была существенно (также практически двукратно) выше,

чем у самок. Сопоставимость результатов, полученных разными методами (окрашивание целых рассеченных макропрепаратов в случае с анализом липидного поражения аорты и окрашивание криосрезов АК при оценке липидного поражения АК), указывала на техническую валидность полученных результатов.

Поскольку липидное поражение створок АК предшествует развитию его кальциевого поражения, далее был проведен сравнительный анализ выраженности кальцификации створок АК у мышей различного возраста. В 1-месячном и 3-месячном возрасте очагов кальцификации у *ApoE*^{-/-} мышей не фиксировали, в 6-месячном возрасте отмечали лишь единичные очаги кальцификации (рис. 3). В 12-месячном возрасте медианная доля кальциевого поражения створок АК у самцов составила 4,87% (3,27–9,19%), у самок – 5,76% (2,96–9,26%), $p = 0,91$, также не имея тенденции к увеличению в 18-месячном возрасте. Таким образом, кальциевое поражение АК развивалось позже, чем липидное – в возрасте от 6 до 12 мес. (липидное – в возрасте от 1 до 3 мес.), что соответствует классическим представлениям о патофизиологии кальцинирующего аортального стеноза.

Для оценки патогенетических связей между липидным поражением аорты и липидно-кальциевым поражением АК в общей группе мышей был выполнен корреляционный анализ, техническая валидность которого была подтверждена прямой и сильной корреляционной связью интенсивности кальцификации АК с площадью положительного окрашивания ализариновым красным ($n = 100$, $r = 0,936$; таблица). Увеличение площади и интенсивности окрашивания АК ализариновым красным сопровож-

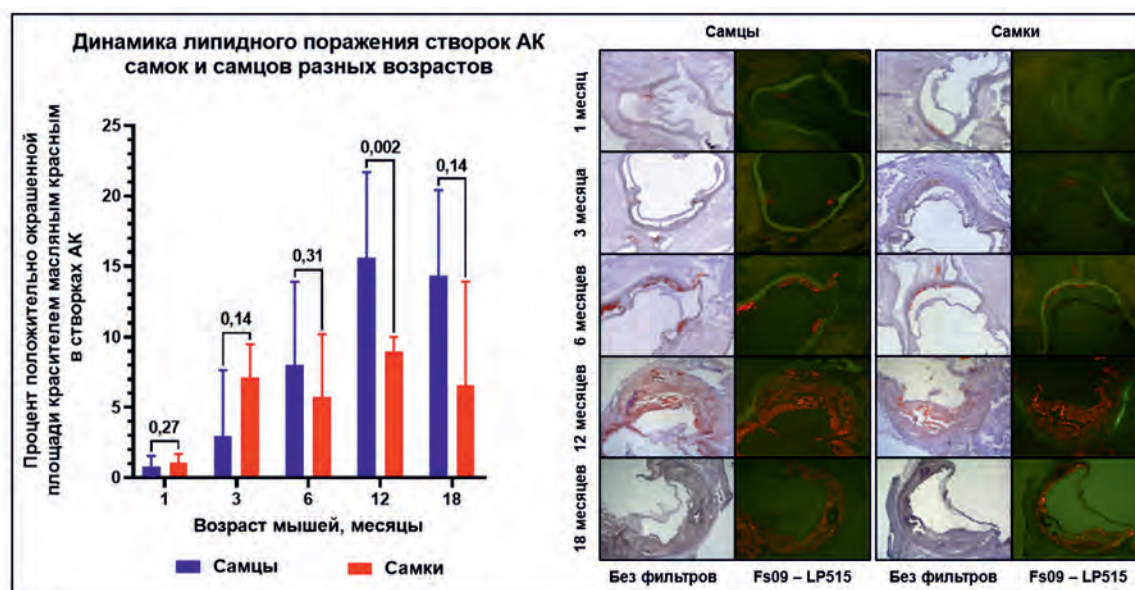


Рис. 2. Сравнительный анализ липидного поражения створок аортального клапана у *ApoE*^{-/-} мышей различного пола (самцы, самки) и возраста (1, 3, 6, 12 и 18 мес.). Слева – результаты полуколичественного анализа площади липидного поражения по U-критерию Манна – Уитни после бинаризации флуоресцентно-микроскопических изображений аортального клапана. Значения p представлены над соответствующими сравнениями. Синие столбики – самцы; красные столбики – самки. Справа – репрезентативные парные микроскопические изображения (световая и эпифлуоресцентная микроскопия) створок аортального клапана самцов и самок *ApoE*^{-/-} мышей в возрасте от 1 до 18 месяцев после окрашивания липофильным красителем масляным красным (Oil Red O)

Fig. 2. Comparative analysis of aortic valve leaflet lipid lesions in *ApoE*^{-/-} mice of different sexes (males, females) and ages (1, 3, 6, 12, and 18 months). Left: a semi-quantitative analysis of the lipid lesions after the image binarization, Mann – Whitney U-test, p values are indicated above the corresponding comparisons, blue and red bars represent males and females, respectively. Right: pairwise representative microscopy images (light and epifluorescence microscopy) of aortic valve leaflets from male and female *ApoE*^{-/-} mice (1, 3, 6, 12, and 18 months of age) after Oil Red O staining

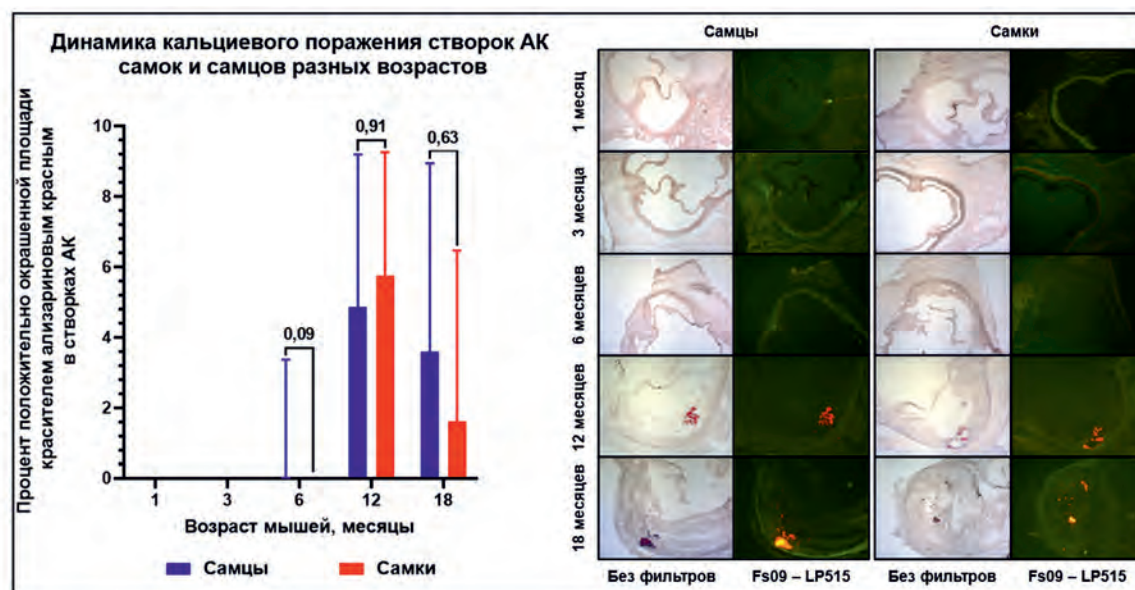


Рис. 3. Сравнительный анализ кальциевого поражения створок аортального клапана у *ApoE*^{-/-} мышей различного пола (самцы, самки) и возраста (1, 3, 6, 12 и 18 мес.). Слева – результаты полуколичественного анализа площади кальциевого поражения по U-критерию Манна – Уитни после бинаризации флуоресцентно-микроскопических изображений аортального клапана. Значения p представлены над соответствующими сравнениями. Синие столбики – самцы; красные столбики – самки. Справа – репрезентативные парные микроскопические изображения (световая и эпифлуоресцентная микроскопия) створок аортального клапана самцов и самок *ApoE*^{-/-} мышей в возрасте от 1 до 18 мес. после окрашивания ализариновым красным (Alizarin Red S)

Fig. 3. Comparative analysis of aortic valve leaflet calcium lesions in *ApoE*^{-/-} mice of different sexes (males, females) and ages (1, 3, 6, 12, and 18 months). Left: a semi-quantitative analysis of lipid lesion area using the Mann–Whitney U test after binarization of fluorescent microscopic images of the aortic valve. P-values are presented above the corresponding comparisons. Blue bars represent males; red bars represent females. On the right are representative paired microscopic images (light and epifluorescence microscopy) of aortic valve leaflets from male and female *ApoE*^{-/-} mice aged 1 to 18 months after staining with Alizarin Red S

ждалось ростом площади липидного поражения аорты ($n = 100$, $r = 0,736$ и $r = 0,708$), что указывает на патогенетический параллелизм кальциевого и липидного поражения элементов системы кровообращения у *ApoE*^{-/-} мышей.

Обсуждение

Обязательным предварительным этапом разработки новых антиатеросклеротических и эндотелиопротективных вмешательств является доклиническое тестирование

ние их эффективности и безопасности. Поскольку гиперлипидемия является наиболее распространенным нарушением метаболизма у пациентов с болезнями системы кровообращения и наблюдается приблизительно у половины лиц трудоспособного возраста [9], не имеющих иных патологий, подходящей моделью для такого тестирования являются гиперлипидемические мыши. Наиболее распространенными моделями гиперлипидемических мышей являются линии *ApoE*^{-/-} и *Ldlr*^{-/-}, с рождения характеризующиеся дислипидемией вследствие необратимых нарушений утилизации атерогенных фракций липопротеинов [7, 10]. Модель *ApoE*^{-/-} мышей используется приблизительно в 4-5 раз чаще, чем модель *Ldlr*^{-/-} мышей (по количеству соответствующих запросов в базе данных PubMed – 2 306 ответов по запросу «ApoE-knockout» против 183 ответов по запросу «Ldlr-knockout», 1 492 ответа по запросу «ApoE-deficient» против 259 ответов по запросу «Ldlr-deficient», 594 ответа по запросу «ApoE-KO» против 138 ответов по запросу «Ldlr-KO»). *ApoE*^{-/-} мыши, в отличие от *Ldlr*^{-/-} мышей, также содержатся не менее чем в пяти научно-исследовательских центрах Российской Федерации. По аналогии с организмом человека, дислипидемия у *ApoE*^{-/-} мышей приводит к развитию атеросклероза (оцениваемого по накоплению липидов в аорте как наиболее крупном и доступном для исследования сосуде), а также к липидному поражению АК, испытывающему наиболее высокую гемодинамическую нагрузку в сравнении с другими клапанами сердца [11].

В то же время до настоящего времени не было проведено сочетанного анализа выраженности накопления липидов в аорте и АК *ApoE*^{-/-} мышей с увеличением их возраста (в том числе в зависимости от их пола), так как большинство исследований ограничивались изучением липидного поражения аорты и не использовали в качестве объекта исследования АК [12]. Вероятнее всего, это связано с относительной простотой хирургического извлечения аорты в сравнении с отделением сегмента левого желудочка, содержащего АК – данная процедура требует использования нейрохирургического микроскопа и технически является более сложной.

Кроме того, для анализа липидного поражения аорты необходимо провести лишь окрашивание ее цельного препарата Oil Red O и стереомикроскопию, в то время как анализ липидного поражения АК требует моментальной заморозки в криосреде, серийной криотомии, окрашивания Oil Red O и съемки на эпифлюоресцентном микроскопе для последующей бинаризации изображения и полуколичественного анализа.

Отличием данного исследования от других является именно сочетанный и сравнительный анализ аорты и АК в сочетании с включением в исследование *ApoE*^{-/-} мышей различного пола и возраста (с 1 до 18 мес.).

Проведенное исследование выявило, что липидное поражение аорты начинало развиваться с 6-месячного возраста и полностью стабилизировалось к 12-месячному возрасту. В АК признаки липидного поражения наблюдались уже в 1-месячном возрасте (возраст, на котором подтверждается *ApoE*^{-/-} генотип) с последующим постепенным прогрессированием, развитием выраженного липидного поражения ($\geq 7\%$ положительно окрашиваемой Oil Red O площади АК) к 6-месячному возрасту и стабилизацией к 12-месячному возрасту. Независимо от элемента системы кровообращения объем липидного поражения у самцов был выше, чем у самок. Следует отметить, что все попытки серийной криотомии АК мышей с *ApoE*^{+/-} и *ApoE*^{-/-} генотипом закончились неудачей вследствие их недостаточной жесткости. Вероятно, именно постоянно прогрессирующее липидное поражение и фибротическое утолщение отличает АК *ApoE*^{-/-} мышей от такового у *ApoE*^{+/-} и *ApoE*^{-/-} мышей и предоставляет возможность осуществления их криотомии из-за патологической жесткости. Несмотря на сложность диагностики функциональных показателей стеноза АК и ограниченность его характеристики у *ApoE*^{-/-} мышей [13], ухудшение гемодинамических характеристик створок АК вследствие липидного поражения, фибротического утолщения и кальцификации является практически неминимизируемым [14]. В соответствии с представлениями о патогенезе кальцинирующего аортального стеноза [2, 3], минерализация створок АК развивалась в возрасте от 6 до 12 мес., то есть на фоне липидного поражения. Корреляционный анализ выявил прямую и сильную корреляционную связь ($r > 0,7$) между степенью кальциевого поражения створок АК и выраженностью липидного поражения аорты, что свидетельствует о патогенетическом параллелизме липидного и кальциевого поражения элементов системы кровообращения у *ApoE*^{-/-} мышей.

К ограничениям исследования можно в первую очередь отнести относительно малый размер выборки ($n = 10$ в каждой из экспериментальных групп), естественным образом лимитирующий мощность статистических выводов исследования. Данное ограничение было вызвано объективной сложностью набора более 100 генно-модифицированных (*ApoE*^{-/-}) гиперлипидемических животных в исследование с учетом необходимости их получения при скрещивании, генотипирования и последующего содержания до определенного возраста.

Таблица. Корреляционный анализ полуколичественных характеристик липидного и кальциевого поражения аортального клапана (процент положительно окрашенной площади и интенсивность окрашивания) и аорты у *ApoE*^{-/-} мышей. Приведены значения коэффициента корреляции Спирмена

Table. Correlation analysis of semi-quantitative characteristics of aortic valve lipid and calcium lesions (proportion of positively stained area and staining intensity) and aorta in *ApoE*^{-/-} mice. Spearman correlation coefficients are presented

Параметры	% липидного поражения в аорте	% липидного поражения в АК	Интенсивность липидного поражения в АК	% кальциевого поражения в АК	Интенсивность кальциевого поражения в АК
% липидного поражения в аорте	1,000	0,398	-0,254	0,736	0,708
% липидного поражения в АК	0,398	1,000	0,021	0,437	0,488
Интенсивность липидного поражения в АК	-0,254	0,021	1,000	-0,391	-0,360
% кальциевого поражения в АК	0,736	0,437	-0,391	1,000	0,936
Интенсивность кальциевого поражения в АК	0,708	0,488	-0,360	0,936	1,000

Сопоставляя закономерности развития атеросклероза аорты и липидно-кальциевого поражения АК, полученные на *ApoE*^{-/-} мышях, с выявленными закономерностями у пациентов с кальцинирующим аортальным стенозом, следует отметить, что 1-месячный возраст *ApoE*^{-/-} мышей у человека соответствует 16–19 годам, 3-месячный – 20–34 годам, 6-месячный – 35–44 годам, 9-месячный – 45–59 годам, 12-месячный – 60–74 годам, 18-месячный – 75–90 годам (в соответствии с фактической продолжительностью жизни *ApoE*^{-/-} мышей и классификацией возраста человека, принятой Всемирной организацией здравоохранения). У человека кальцинирующий аортальный стеноз встречается у 2–3% пациентов в возрасте 65 лет [15] и у 10–15% в возрасте 75 лет [16], а медианный возраст развития данной патологии составляет 68 лет [17]. При этом очаги кальцификации в АК в возрасте 65 лет встречаются у 30–35% [18], а в возрасте 75 лет – у 40–60% пациентов [19]. Последние исследования также отмечают тенденцию к повышению распространенности кальцинирующего аортального стеноза у пациентов в возрасте от 65 до 75 лет [1, 4, 15, 16], причем некоторые авторы прогнозируют удвоение количества данных случаев до 2050 г. [15] или даже до 2040 г. [16]. На основании приведенных эпидемиологических данных и распространенности дислипидемии в возрасте старше 60 лет [9, 20] можно заключить, что выявленные в данном исследовании закономерности развития липидного и кальциевого поражения АК у *ApoE*^{-/-} мышей соответствуют таковым в текущем эпидемиологическом сценарии у человека.

Заключение

Мы установили, что липидное поражение аорты у *ApoE*^{-/-} мышей стабильно детектируется после 6-месячного возраста и стабилизируется к 12-месячному возрасту. Липидное поражение створок АК у *ApoE*^{-/-} мышей обоих полов гистологически обнаруживается уже в возрасте от 1 до 3 мес., выражено прогрессирует к 6-месячному возрасту и стабилизируется к 12-месячному возрасту. Показано, что липидное поражение аорты и АК в 12-месячном возрасте более выражено у самцов, чем у самок. Очаги минерализации створок АК у *ApoE*^{-/-} мышей начинают формироваться в возрасте 6 мес. со стабилизацией кальцификации к 12-месячному возрасту. Прямая и сильная корреляционная связь между степенью липидного поражения аорты и степенью кальциевого поражения створок АК указывает на патогенетический параллелизм липидного и кальциевого поражения элементов системы кровообращения у *ApoE*^{-/-} мышей.

Сопоставляя полученные результаты с эпидемиологическими данными различных стран, мы можем считать *ApoE*^{-/-} мышей на стандартной диете релевантной животной моделью для изучения аортального стеноза. Также мы получили подтверждение, что для данных целей целесообразно использовать преимущественно самцов, выводя *ApoE*^{-/-} мышей из эксперимента в возрасте от 9 до 12 мес. Это позволит уменьшить соответствующие временные, трудовые и финансовые затраты и ускорить проведение доклинических испытаний антиатеросклеротических и антикальцифицирующих фармакологических вмешательств.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Coffey S., Roberts-Thomson R., Brown A., et al. Global epidemiology of valvular heart disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;18(12):853–864. DOI: [10.1038/s41569-021-00570-z](https://doi.org/10.1038/s41569-021-00570-z) EDN: [OISMQL](#)
2. Desai M.Y., Braunwald E. The Pathophysiologic Basis and Management of Calcific Aortic Valve Stenosis: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2025;86(9):659–672. DOI: [10.1016/j.jacc.2025.06.049](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.06.049) EDN: [ENC5JK](#)
3. Kostyunin A.E., Yuzhalin A.E., Ovcharenko E.A., Kutikhin A.G. Development of calcific aortic valve disease: Do we know enough for new clinical trials? *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2019;132:189–209. DOI: [10.1016/j.yjmcc.2019.05.016](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.05.016) EDN: [KCIMIG](#)
4. Xie M., Qian X., Yan G., et al. Global, regional, and national burden of non-rheumatic calcific aortic valve disease, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Int. J. Surg.* 2026;112(2):3238–3251. DOI: [10.1097/JS9.0000000000003971](https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000003971) EDN: [JQOLLI](#)
5. Yi B., Zeng W., Lv L., Hua P. Changing epidemiology of calcific aortic valve disease: 30-year trends of incidence, prevalence, and deaths across 204 countries and territories. *Aging.* 2021;13(9):12710–12732. DOI: [10.18632/aging.202942](https://doi.org/10.18632/aging.202942) EDN: [AYJJNC](#)
6. Fan P., Liu Y., Qian X., et al. Deciphering the Enigma of Calcific Aortic Valve Disease: The Pivotal Role of Animal Models in Unraveling Pathogenesis and Advancing Therapeutic Strategies. *Biomedicines.* 2025;13(10):2369. DOI: [10.3390/biomedicines13102369](https://doi.org/10.3390/biomedicines13102369) EDN: [NAUEDU](#)
7. Zhang S.H., Reddick R.L., Piedrahita J.A., Maeda N. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. *Science.* 1992;258(5081):468–471. DOI: [10.1126/science.1411543](https://doi.org/10.1126/science.1411543) EDN: [BNADGV](#)
8. Shishkova D., Kanonykina A., Kondratiev E., et al. Early Supplementation with Branched-Chain Amino Acids Ameliorates Lipid Retention in Aortic Valves of ApoE-Knockout Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(23):11259. DOI: [10.3390/ijms262311259](https://doi.org/10.3390/ijms262311259) EDN: [GUKMZU](#)
9. Ballena-Caicedo J., Zuzunaga-Montoya F.E., Loayza-Castro J.A., et al. Global prevalence of dyslipidemias in the general adult population: a systematic review and meta-analysis. *J. Health Popul. Nutr.* 2025;44(1):308. DOI: [10.1186/s41043-025-01054-3](https://doi.org/10.1186/s41043-025-01054-3) EDN: [RHISLL](#)
10. Ishibashi S., Brown M.S., Goldstein J.L. Hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor knockout mice and its reversal by adenovirus-mediated gene delivery. *J. Clin. Invest.* 1993;92(2):883–893. DOI: [10.1172/JCI116663](https://doi.org/10.1172/JCI116663)
11. Eerdeken R., Govindarajan V., Johnson N.P., et al. Haemodynamic response of normal aortic valves to stress using invasive, non-invasive, and computational techniques. *Eur. Heart J. Imaging Methods Pract.* 2025;3(1):qyaf061. DOI: [10.1093/ehjimp/qyaf061](https://doi.org/10.1093/ehjimp/qyaf061)
12. Jiang M., Ding H., Huang Y., Lau C.W., et al. Endothelial Serotonin Receptor 1B Acts as a Mechanosensor to Drive Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2025;136(8):887–901. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.124.325453](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.325453) EDN: [ZNIPQD](#)
13. Wen D., Hu L., Shan J., Zhang H., et al. Mechanical injury accentuates lipid deposition in ApoE(-/-) mice and advance aortic valve stenosis: A novel modified aortic valve stenosis model. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1119746. DOI: [10.3389/fcvm.2023.1119746](https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1119746)
14. Hsu J.J., Li Q., Tintut Y., Demer L.L. Considerations in the Use of Mouse Models of Vascular and Valvular Calcification. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2026;46(3):e322099. DOI: [10.1161/ATVBAHA.125.322099](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.125.322099)
15. Hamana T., Sekimoto T., Finn A.V., Virmani R. Age Differences in Aortic Stenosis. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2025;26(4):28185. DOI: [10.31083/RCM28185](https://doi.org/10.31083/RCM28185) EDN: [WTIPCE](#)
16. Mazzone A., Esposito A., Foffa I., Berti S. Calcific Aortic Valve Stenosis: A Focal Disease in Older and Complex Patients-What Could Be the Best Time for an Appropriate Interventional Treatment? *J. Clin. Med.* 2025;14(15):5560. DOI: [10.3390/jcm14155560](https://doi.org/10.3390/jcm14155560) EDN: [OZHEOS](#)
17. Wu S., Yang W., Li Y., et al. Trends in the global burden of aortic valve calcification disease in the working-age population from 1992 to 2021. *Front. Cardiovasc. Med.* 2025;12:1544273. DOI: [10.3389/fcvm.2025.1544273](https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1544273) EDN: [VUCMTQ](#)
18. Wang A., Adeli A., Kylhammar D., et al. Prevalence and common cardiovascular risk factors in aortic valve calcification in the middle-aged general population. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2025;32(17):1694–1702. DOI: [10.1093/eurjpc/zwaf157](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf157) EDN: [JJHSOI](#)
19. Whelton S.P., Jha K., Dardari Z., et al. Prevalence of Aortic Valve Calcium and the Long-Term Risk of Incident Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2024;17(1):31–42. DOI: [10.1016/j.jcmg.2023.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.02.018) EDN: [CKVUIW](#)
20. Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Дислипидемии в

Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3791. DOI: [10.15829/1728-8800-2023-3791](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3791) EDN: DGYJLA

Drapkina O.M., Imaeva A.E., Kutsenko V.A., et al. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3791. (In Russ.). DOI: [10.15829/1728-8800-2023-3791](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3791) EDN: DGYJLA

Информация о вкладе авторов

Каноникина А.Ю. – уход за лабораторными животными, выведение лабораторных животных из эксперимента, выделение аорты и аортального клапана, подготовка цельных препаратов аорты и криосрезов аортального клапана, проведение гистологического анализа аорты и аортального клапана; Кондратьев Е.А. – выделение аорты и аортального клапана, подготовка цельных препаратов аорты и криосрезов аортального клапана, проведение гистологического анализа аорты и аортального клапана; Тюрина А.Е. – выведение лабораторных животных из эксперимента, выделение аорты и аортального клапана, подготовка цельных препаратов аорты и криосрезов аортального клапана; Морозова А.Г. – уход за лабораторными животными, подготовка цельных препаратов аорты и криосрезов аортального клапана; Изотова Е.С. – проведение гистологического анализа аорты и аортального клапана; Богданов Л.А. – проведение гистологического анализа аорты и аортального клапана; Шишкова Д.К. – анализ литературы и разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи; Кутихин А.Г. – анализ литературы и разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Каноникина Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: koteyan@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2810-3100>.

Кондратьев Егор Андреевич, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: kondr6216@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-1834-6045>.

Тюрина Арина Евгеньевна, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: arishenka.tyurina@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-6293-6974>.

Морозова Александра Григорьевна, зоолаборант, виварий отдела экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: a0l000@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-4148-8502>.

Изотова Елизавета Сергеевна, аспирант по специальности «патологическая физиология», НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: elizavetaizotowa@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-8676-1789>.

Богданов Лев Александрович, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: bogdanovleone@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4124-2316>.

Шишкова Дарья Кирилловна, канд. биол. наук, заведующий лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: shishkovadk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1518-3888>.

Кутихин Антон Геннадьевич, д-р мед. наук, заведующий отделом экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: antonkutikhin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8679-4857>.

Поступила 01.04.2026;
рецензия получена 27.04.2026;
принята к публикации 03.06.2026.

Information on author contributions

Kanonykina A.Yu. – laboratory animal care, euthanasia of laboratory animals, isolation of the aorta and aortic valve, preparation of aortic en face specimens and aortic valve cryosections, histological analysis of the aorta and aortic valve; Kondratiev E.A. – collection of the aorta and aortic valve, preparation of aortic en face specimens and aortic valve cryosections, histological analysis of the aorta and aortic valve; Tyurina A.E. – euthanasia of laboratory animals, collection of the aorta and aortic valve, preparation of aortic en face specimens and aortic valve cryosections; Morozova A.G. – laboratory animal care, preparation of aortic en face specimens and aortic valve cryosections; Izotova E.S. – histological analysis of the aorta and aortic valve; Bogdanov L.A. – histological analysis of the aorta and aortic valve; Shishkova D.K. – literature review and study design, analyzed the data, and wrote the manuscript; Kutikhin A.G. – literature review and study design, analyzed the data, and wrote the manuscript.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Anastasia Yu. Kanonykina, Junior Research Scientist, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: koteyan@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2810-3100>.

Egor A. Kondratiev, Junior Research Scientist, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: kondr6216@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-1834-6045>.

Arina E. Tyurina, Junior Research Scientist, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: arishenka.tyurina@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-6293-6974>.

Alexandra G. Morozova, Animal Technician, Vivarium, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: a0l000@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-4148-8502>.

Elizaveta S. Izotova, Postgraduate Student, Pathological Physiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: elizavetaizotowa@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-8676-1789>.

Leo A. Bogdanov, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: bogdanovleone@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4124-2316>.

Daria K. Shishkova, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: shishkovadk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1518-3888>.

Anton G. Kutikhin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: antonkutikhin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8679-4857>.

Received 01.04.2026;
review received 27.04.2026;
accepted for publication 03.06.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-182-188>
УДК 615.21:616.31-001.31-092.9

Сравнительная нейропротекторная эффективность фармакологических агентов при ударно-контузионной травме головного мозга у крыс

Вихорь А.А., Поздняков Д.И.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, Российская Федерация, Пятигорск, ул. Калинина, 11

Аннотация

Введение. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается ведущей причиной смертности и инвалидизации лиц молодого и трудоспособного возраста. Ключевыми звеньями вторичного повреждения головного мозга являются глутаматная эксайтотоксичность, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, нейровоспаление и дисрегуляция матриксных металлопротеиназ (ММР). Сравнительная эффективность нейропротекторных средств с разными механизмами действия при ЧМТ требует изучения ввиду недостаточной освещенности данной проблемы.

Цель исследования: в эксперименте провести сравнительную оценку нейропротекторного действия мемантина, холина альфосцерата, цитиколина и этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) на модели ударно-контузионной ЧМТ (УК-ЧМТ) у крыс по показателям оксидативного стресса, нейровоспаления, эксайтотоксичности, активности ММР-2 и энергетического обмена.

Материал и методы. Исследование выполнено на 60 самцах крыс линии Wistar, разделенных на 6 групп, по 10 особей в каждой: ложнооперированные (ЛО), негативный контроль (НК), а также группы, получавшие мемантин, холина альфосцерат, цитиколин и ЭМГПС. УК-ЧМТ у крыс моделировали под анестезией грузом 50 г с высоты 25 см. Препараты вводили перорально со 2-х по 8-е сутки. В гомогенатах головного мозга и митохондриальной фракции определяли фактор некроза опухоли- α (TNF α), глутамат, ММР-2, митохондриальный пероксид водорода (MitoH₂O₂), аэробный и анаэробный метаболизм.

Результаты. УК-ЧМТ вызвала статистически значимое повышение средних значений TNF α на 261,8 % ($p < 0,05$), MitoH₂O₂ на 92,3%, глутамата – на 73,2%, ММР-2 – на 81,8%, анаэробного метаболизма – на 146,7% и снижение средних значений аэробного обмена на 56,1% ($p < 0,05$). Наиболее выраженное восстановление когнитивных функций (Y-лабиринт) обеспечил ЭМГПС (+103% от НК, $p < 0,05$), который также максимально снижал в среднем MitoH₂O₂ (на 42,3%) и глутамат (на 26%), повышал в среднем аэробный обмен (на 50%). Мемантин снижал средний уровень глутамата (на 31,3 %; $p < 0,05$) и ММР-2 (на 25,6 %; $p < 0,05$), не создавал статистически значимых различий в средних уровнях TNF α и MitoH₂O₂ ($p > 0,05$). Холина альфосцерат и цитиколин показали частичные, но разнонаправленные эффекты.

Заключение. ЭМГПС продемонстрировал наиболее сбалансированное нейропротекторное действие при УК-ЧМТ, что делает его перспективным для дальнейших доклинических и клинических исследований. Целесообразно изучение комбинированной терапии и более длительные сроки наблюдения.

Ключевые слова:	черепно-мозговая травма; нейропротекция; мемантин; цитиколин; оксидативный стресс; животные; крысы линии Wistar.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	все манипуляции с лабораторными животными соответствовали международным нормам экспериментальной этики, изложенным в Директиве Европейского Парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/EU от 22 сентября 2010 г. «Об охране животных, используемых в научных целях», а также в Рекомендациях Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 г. № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических исследований)». Исследование одобрено независимым этическим комитетом (протокол №4 от 10.06.2025 г.).
Для цитирования:	Вихорь А.А., Поздняков Д.И. Сравнительная нейропротекторная эффективность фармакологических агентов при ударно-контузионной травме головного мозга у крыс. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):182–188. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-182-188

Comparative neuroprotective efficacy of pharmacological agents in contusion traumatic brain injury in rats

Vikhor A.A., Pozdnyakov D.I.

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute), 11, Kalinina Str., Pyatigorsk, 357532, Russian Federation

Abstract

Introduction. Traumatic brain injury (TBI) remains a leading cause of mortality and disability among young and working-age individuals. Key mechanisms of secondary brain damage include glutamate excitotoxicity, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, and dysregulation of matrix metalloproteinases. The comparative efficacy of neuroprotective agents with different mechanisms of action in TBI requires investigation due to the insufficient coverage of this problem.

Aim: To conduct a comparative experimental evaluation of the neuroprotective effects of memantine, choline alfoscerate, citicoline, and ethylmethylhydroxypyridine succinate in a rat model of contusion traumatic brain injury based on parameters of oxidative stress, neuroinflammation, excitotoxicity, MMP-2 activity, and energy metabolism.

Material and Methods. The study was performed on 60 male Wistar rats divided into 6 groups of 10 animals each: sham-operated (SO), negative control (NC), as well as groups receiving memantine, choline alfoscerate, citicoline, or EMHPS (ethylmethylhydroxypyridine succinate). Contusion traumatic brain injury (cTBI) was induced under anesthesia by dropping a 50 g weight from a height of 2 cm. The compounds were administered orally from days 2 to 8 post-injury. Brain homogenates and mitochondrial fractions were analyzed for TNF α , glutamate, MMP-2, MitoH₂O₂, as well as aerobic and anaerobic metabolism.

Results. cTBI caused an increase in TNF α by 261.8% ($p < 0.05$), MitoH₂O₂ by 92.3%, glutamate by 73.2%, MMP-2 by 81.8%, and anaerobic metabolism by 146.7%, as well as a decrease in aerobic metabolism by 56.1% ($p < 0.05$). The most pronounced restoration of cognitive function (Y-maze) was provided by EMHPS (+103% relative to NC, $p < 0.05$), which also maximally reduced MitoH₂O₂ (by 42.3%) and glutamate (by 26%), and increased aerobic metabolism (by 50%). Memantine reduced glutamate levels (by 31.3%; $p < 0.05$) and MMP-2 (by 25.6%; $p < 0.05$), but had no effect on TNF α or MitoH₂O₂ ($p > 0.05$). Choline alfoscerate and citicoline showed partial but divergent effects.

Conclusion. Ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) demonstrated the most balanced neuroprotective effect in cTBI, making it promising for further preclinical and clinical studies. Investigation of combination therapy and longer observation periods is warranted.

Keywords:	traumatic brain injury; neuroprotection; memantine; citicoline; oxidative stress; animals; rats Wistar.
Funding:	the study was conducted without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations, or structures.
Compliance with ethical standards:	all manipulations with laboratory animals complied with international standards of experimental ethics as outlined in Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22 September 2010 "On the protection of animals used for scientific purposes" and the Recommendations of the Board of the Eurasian Economic Commission No. 33 of 14 November 2023 "Guidelines for the handling of laboratory (experimental) animals in preclinical (non-clinical) studies". The study was approved by the Independent Ethics Committee (Review Protocol No. 4 dated 10 June 2025).
For citation:	Vikhor A.A., Pozdnyakov D.I. Comparative neuroprotective efficacy of pharmacological agents in contusion traumatic brain injury in rats. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):182–188. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-182-188

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) представляет собой одну из наиболее значимых медико-социальных проблем современного здравоохранения, являясь ведущей причиной повышения уровня смертности и развития стойкой инвалидизации среди населения молодого и трудоспо-

собного возраста [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно более чем у 50 млн человек диагностируется ЧМТ, причем у подавляющего большинства пациентов вследствие перенесенной патологии развиваются долгосрочные когнитивные, двигательные и психоэмоциональные нарушения, требующие длитель-

ной реабилитации с использованием фармакотерапии¹. Эпидемиологические исследования также подчеркивают значительную корреляцию между ЧМТ и риском развития нейродегенеративных заболеваний в отдаленном периоде [2].

Несмотря на положительную динамику в разработке принципов хирургической и интенсивной терапии, специфическая фармакологическая коррекция, направленная на устранение последствий, вызванных вторичным повреждением головного мозга, так и остается ключевой задачей, а большинство используемых нейропротекторных средств демонстрировали относительную эффективность в контролируемых исследованиях [3].

В основе патогенеза ЧМТ лежат универсальные патофизиологические механизмы вторичного повреждения, развивающиеся в течение часов или дней после первичной механической травмы [4]. Ключевыми звеньями данного каскада являются глутаматная эксайтотоксичность, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, нейровоспаление, а также дисрегуляция активности матриксных металлопротеиназ (MMP).

Глутаматная эксайтотоксичность представляет собой патологический процесс, при котором происходит избыточное высвобождение глутамата в синаптическую щель, что приводит к гиперстимуляции NMDA-рецепторов постсинаптической мембраны. Развитие оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции являются неразрывно связанными звеньями вторичного повреждения [5]. В условиях ЧМТ наблюдается избыточная продукция митохондриального пероксида водорода (MitoH_2O_2) при одновременном истощении эндогенных антиоксидантных систем. Митохондрии, являясь основными источниками активных форм кислорода (АФК) и одновременно ключевыми регуляторами энергетического метаболизма, особенно уязвимы при ЧМТ. Повреждение митохондриальных мембран приводит к разобщению дыхательной цепи, снижению интенсивности аэробного окисления и переключению клеточного метаболизма на менее эффективный анаэробный путь, что сопровождается накоплением лактата и дальнейшим усугублением энергетического дефицита.

Нейровоспаление при ЧМТ характеризуется активацией микроглии и астроцитов, которые начинают секретировать широкий спектр провоспалительных цитокинов. Ключевым медиатором нейровоспаления является фактор некроза опухоли- α (TNF α). MMP, в частности MMP-2 и MMP-9, представляют собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз, участвующих в деградации компонентов внеклеточного матрикса и базальных мембран. При ЧМТ наблюдается дисрегуляция активности MMP-2, что приводит к деградации белков плотных контактов (клаудинов, окклюдина) и, как следствие, к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера. Это способствует вторичной инфильтрации иммунных клеток в паренхиму мозга, усилению отека и нейровоспаления [6].

На фармацевтическом рынке присутствуют нейропротекторы с различными механизмами действия, однако их сравнительная эффективность при ЧМТ изучена недостаточно. Мемантин является неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов. В настоящее время проводятся клинические исследования по оценке эффективности

мемантина у пациентов с легкой и умеренной ЧМТ, включая влияние на когнитивные функции и сывороточные биомаркеры повреждения (S-100 β) [7]. Однако экспериментальные данные демонстрируют неоднозначность эффектов мемантина: при определенных моделях повреждения раннее введение мемантина может потенцировать нейродегенеративные процессы [8].

Холина альфосцерат и цитиколин выступают в качестве предшественников ацетилхолина и мембранных фосфолипидов. Современные систематические обзоры подтверждают эффективность холина альфосцерата и цитиколина у пациентов с деменцией и когнитивными нарушениями, что может быть релевантно и для посттравматического периода [9].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) – антиоксидантный препарат, стабилизирующий митохондриальные мембраны. Исследования показывают, что ЭМГПС способен модулировать экспрессию генов, вовлеченных в митохондриальную биогенетику (PGC-1 α) и стресс-ответ (GR, SUCNR1), что обосновывает его нейропротекторный потенциал [10]. Результаты клинических испытаний также подтверждают эффективность и безопасность применения ЭМГПС у пациентов с ишемическим инсультом, что косвенно указывает на его церебропротективные свойства [11]. На основании вышесказанного актуальным является проведение исследовательской работы в рамках единого дизайна для сравнительной оценки влияния мемантина, холина альфосцерата, цитиколина и ЭМГПС на интегральные показатели оксидативного стресса (MitoH_2O_2), нейровоспаления (TNF α), эксайтотоксичности (глутамат), активности MMP-2 и энергетического метаболизма при ударно-контузионной ЧМТ (УК-ЧМТ).

Цель исследования: в условиях эксперимента провести сравнительную оценку нейропротекторного действия мемантина, холина альфосцерата, цитиколина и ЭМГПС на УК-ЧМТ у крыс по показателям оксидативного стресса, нейровоспаления, эксайтотоксичности, активности MMP-2 и энергетического обмена.

Материал и методы

Эксперименты были выполнены на 60 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 200–220 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово». Животные содержались в стандартных условиях вивария (температура – 22–24 °С, влажность – 55–75%, 12-часовой цикл день/ночь) с неограниченным доступом к воде и стандартному гранулированному корму. Все манипуляции соответствовали международным нормам экспериментальной этики, представленным в Директиве 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, и Рекомендациям Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 г. № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований». Работа получила одобрение независимого этического комитета (протокол рассмотрения № 4 от 10.06.2025 г.), результаты представлены согласно рекомендациям ARRIVE guidelines 2.0 [12].

Все экспериментальные животные были рандомизированы по массе тела и разделены на 6 эксперимен-

¹ World Health Organization. Neurological disorders: public health challenges. Geneva: WHO; 2023:312.

тальных групп, по 10 особей в каждой: ложнооперированные (ЛО), негативный контроль (НК), а также группы, получавшие мемантин, холина альфосцерат, цитиколин и ЭМГПС. Животным воспроизводили УК-ЧМТ. Моделирование УК-ЧМТ осуществляли под хлоралгидратной анестезией (350 мг/кг, внутривенно) с использованием установки для нанесения дозированной механической травмы. В теменную область черепа наносили удар свободно падающим грузом массой 50 г с высоты 25 см на площадку-боек, расположенную на левой теменной кости. Энергия удара составляла 0,125 Дж.

После моделирования, на 2-е сут, начинали введение исследуемых соединений со 2-х по 8-е сут (7 дней). Способ введения был фиксированным для каждого исследуемого вещества (пероральный). Мемантин, холина альфосцерат, цитиколин и ЭМГПС вводили в виде тонкодисперсной водной суспензии в дозах 20 мг/кг [6], 50 мг/кг, 250 мг/кг [6] и 50 мг/кг [1] соответственно.

По завершении эксперимента через 24 ч после последнего введения веществ животным проводили оценку когнитивных функций в тесте Y-образный лабиринт [13]. Установка представляла собой три рукава, соединенных под углом 120°. Крысу помещали в центр лабиринта и в течение 2 мин регистрировали последовательность заходов в рукава. Спонтанным чередованием считали последовательность из трех различных заходов (например, 1-2-3). Рассчитывали процент спонтанного чередования.

После оценки когнитивного статуса животных выводили из эксперимента путем декапитации под хлоралгидратной анестезией (350 мг/кг, внутривенно) и проводили забор биоматериала. Головной мозг быстро извлекали, помещали на ледяную баню (0–4 °С). Образцы гомогенизировали в буферном растворе (pH 7,4) и центрифугировали 2 мин при 1 100 g. Супернатант использовали для определения концентрации MMP-2, TNF α и глутамата. Для оценки содержания MitoH₂O₂ и анализа клеточного дыхания дополнительно выделяли митохондриальную фракцию методом дифференциального центрифугирования с использованием перколлового градиента [1]. Концентрации TNF α , глутамата и MMP-2 в супернатанте головного мозга измеряли с помощью коммерчески до-

ступных наборов твердофазного иммуноферментного анализа производства Cloud Clone corp. (КНР). Анализ выполняли согласно инструкции производителя, прилагаемой к каждому набору. Оптическую плотность регистрировали при 450 нм на планшетном ридере Infinite F50 (Tecan, Австрия).

MitoH₂O₂ определяли с использованием набора Amplex Red (ThermoFisher Scientific, Германия) флуоресцентным методом (λвоб = 530 нм, λисп = 590 нм). Результаты выражали в ммоль/л. Интенсивность аэробного клеточного дыхания определяли по изменению потребления кислорода в анализируемой среде при добавлении 4-(трифлуорометокси)фенилгидразон)малононитрила в концентрации 1 μM/л и пирувата (15 ммоль/л) в качестве субстрата. Активность анаэробного обмена оценивали по изменению pH при внесении в среду олигомицина (1 μg/мл) и глюкозы (15 ммоль/л) в качестве субстрата [14, 15].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета StatPlus 7.0 (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385). Данные проверяли на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка. Для межгрупповых сравнений количественных показателей, подчиняющихся закону нормального распределения, в шести независимых группах применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с парными апостериорными сравнениями по критерию Тьюки. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

При проведении сравнительного анализа по результатам теста Y-образный лабиринт (рис. 1) между НК-группой и группой ЛО было установлено снижение когнитивных функций, составившее –68,5% ($p < 0,05$). На фоне введения исследуемых веществ наиболее выраженный эффект восстановления когнитивных функций при сравнении с НК-группой отмечался при применении ЭМГПС – на 103% ($p < 0,05$). Другие соединения в меньшей степени оказывали данный эффект: холина альфосцерат – на 84,2% ($p < 0,05$), мемантин – на 81,4% ($p < 0,05$) цитиколин – на 79,4% ($p < 0,05$).

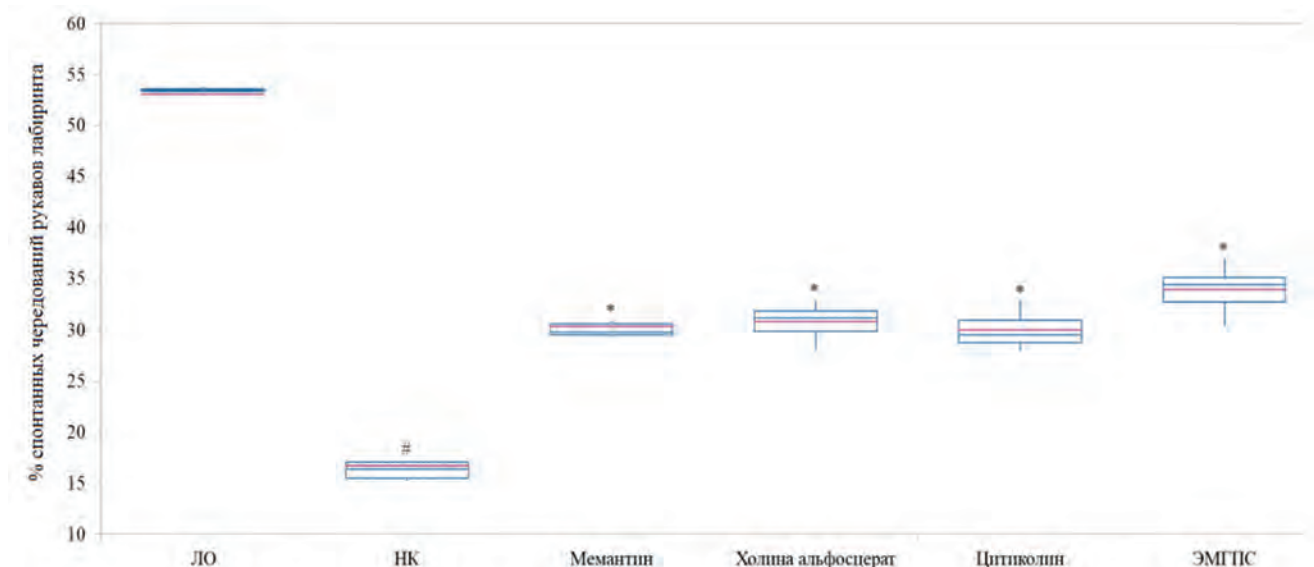


Рис. 1. Результаты теста Y-образный лабиринт у крыс с ударно-контузионной черепно-мозговой травмой на фоне введения нейропротекторов
Fig. 1. Y-maze test results in rats with contusion traumatic brain injury following administration of neuroprotectors

В ходе экспериментальной работы при межгрупповом сравнении показателей НК-группы крыс (таблица) с группой ЛО было установлено статистически значимое повышение средних уровней таких показателей, как содержание TNF α – на 261,8% ($p < 0,05$), MitoH₂O₂ – на 92,3% ($p < 0,05$), глутамат – на 73,2% ($p < 0,05$), интенсивность анаэробного метаболизма – на 146,7% ($p < 0,05$) и снижение аэробного метаболизма – на 56,1% ($p < 0,05$), концентрации MMP-2 – на 81,8% ($p < 0,05$).

При курсовом введении мемантина отмечалось отклонение в проценте повышения уровня TNF α и снижения MitoH₂O₂ без статистически значимых различий ($p > 0,05$). Также применение мемантина способствовало снижению средних уровней: глутамата – на 31,3% ($p < 0,05$), анаэробного метаболизма – на 29,7% ($p < 0,05$), MMP-2 – на 25,6% ($p < 0,05$) по сравнению с НК-группой. Наряду с этим мемантин при сравнении с показателями НК-группы крыс вызывал повышение средней интенсивности аэробных реакций на 29,7% ($p < 0,05$).

Применение холина альфосцерата при сравнении с НК-группой вызывало незначительное изменение концентрации TNF α , глутамата и активности MitoH₂O₂ и анаэробного метаболизма, но значимость различий между группами не превысила уровня случайной вариации ($p > 0,05$). Средние уровни MMP-2 и интенсивности аэробного метаболизма составили –30,2% и +37% ($p < 0,05$) от НК соответственно.

У группы животных, получавших цитиколин, при сравнении с НК-группой не было установлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) при определении средних уровня глутамата и активности MitoH₂O₂, в то время как средние концентрации TNF α и MMP-2 снижались: на 22,9% ($p < 0,05$) и на 29,3% ($p < 0,05$) соответственно. При этом средняя активность анаэробного метаболизма снижалась на 27% ($p < 0,05$), а средняя активность аэробного обмена повышалась на 31,5% ($p < 0,05$) от аналогичного показателя НК-группы.

На фоне введения ЭМГПС при сопоставлении с НК-группой по показателю анаэробного метаболизма отсутствовали устойчивые статистически значимые различия ($p > 0,05$). Для остальных параметров отмечена тенденция к снижению средних уровней показателей в сравнении с НК-группой животных: TNF α – на 20,6% ($p < 0,05$), MitoH₂O₂ – на 42,3% ($p < 0,05$), глутамат – на

26% ($p < 0,05$), MMP-2 – на 29,3% ($p < 0,05$), тогда как средняя интенсивность аэробного обмена увеличилась на 50% ($p < 0,05$).

Обсуждение

ЧМТ остается одной из ведущих причин инвалидизации, временной и стойкой утраты трудоспособности, а также смертности среди лиц молодого и трудоспособного возраста, занимая первое место среди всех повреждений центральной нервной системы по совокупным показателям социально-экономического ущерба [1, 2]. По данным глобального бремени болезней (GBD 2019), ежегодно более 69 млн человек во всем мире переносят ЧМТ любой степени тяжести, причем УК-ЧМТ составляют значительную долю госпитализаций в нейрохирургические стационары. Распространенность ЧМТ в популяции достигает 150–250 случаев на 100 000 населения в развитых странах, а в регионах с высоким уровнем дорожно-транспортного травматизма и вооруженных конфликтов эти показатели возрастают в 2–3 раза [2].

Особую медико-социальную значимость проблеме придает тот факт, что даже при своевременном оказании первичной помощи у значительной части пациентов формируются отдаленные посттравматические последствия. Согласно метаанализам, риск развития посттравматической деменции увеличивается в 1,5–4 раза, болезни Паркинсона – в 1,7–2,9 раза, а посттравматической эпилепсии – в 5–10 раз по сравнению с общей популяцией [3, 4]. Патофизиологической основой этих исходов служит вторичное повреждение головного мозга, разворачивающееся в отсроченном периоде после первичного механического удара. Именно вторичное повреждение, включающее каскад оксидативного стресса, глутаматной эксайтотоксичности, нейровоспаления, дисфункции митохондрий и протеолиза внеклеточного матрикса, является основной мишенью для фармакологической нейропротекции [3, 5].

Несмотря на многолетние усилия, специфическая патогенетически обоснованная терапия ЧМТ до настоящего времени не разработана. В настоящем исследовании впервые проведена сравнительная оценка нейропротекторной эффективности четырех фармакологических агентов с различными механизмами действия (мемантина, холина альфосцерата, цитиколина и ЭМГПС) на

Таблица. Различия в результатах применения мемантина, холина альфосцерата, цитиколина и этилметилгидроксипиридина сукцината на показатели нейровоспаления (TNF α), оксидативного стресса (MitoH₂O₂), эксайтотоксичности (глутамат), активности матриксной металлопротеиназы-2 (MMP-2), аэробного и анаэробного метаболизма в головном мозге крыс с ударно-контузионной черепно-мозговой травмой ($M \pm SE$)

Table. Effects of memantine, choline alfoscerate, citicoline and ethylmethylhydroxypyridine succinate on neuroinflammation (TNF α), oxidative stress (MitoH₂O₂), excitotoxicity (glutamate), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) activity, aerobic and anaerobic metabolism in the brains of rats with contusion traumatic brain injury ($M \pm SE$)

Группы	TNF, пг/мл	MitoH ₂ O ₂ , ммоль/л	Глутамат, нг/мл	Аэробный метаболизм, ррп/мин/мг белка	Анаэробный метаболизм, рН/ррп/мин	MMP-2, нг/мл
ЛО	68,3 $\pm$ 6,7	0,2 $\pm$ 0,1	15,3 $\pm$ 2	12,3 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,2	4,4 $\pm$ 1,6
НК	247,1 $\pm$ 20,3#	2,6 $\pm$ 0,3#	26,5 $\pm$ 2,8#	5,4 $\pm$ 0,2#	3,7 $\pm$ 0,3#	24,2 $\pm$ 2,1#
Мемантин	200,8 $\pm$ 9	2,6 $\pm$ 0,2	18,2 $\pm$ 2,4*	6,9 $\pm$ 0,8*	2,6 $\pm$ 0,3*	18 $\pm$ 1,5*
Холина альфосцерат	198,5 $\pm$ 11	2,5 $\pm$ 0,2	22,4 $\pm$ 1,1	7,4 $\pm$ 0,2	3 $\pm$ 0,3*	16,9 $\pm$ 1,6*
Цитиколин	190,5 $\pm$ 11,8*	2,5 $\pm$ 0,2	23,6 $\pm$ 1,2	7,1 $\pm$ 0,1*	2,7 $\pm$ 0,4*	17,1 $\pm$ 1,5*
ЭМГПС	196,3 $\pm$ 10,7*	1,5 $\pm$ 0,2*	19,6 $\pm$ 2,8*	8,1 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,3*	17,6 $\pm$ 1,6*

Примечание: # – статистически значимо относительно группы ложнооперированных животных (критерий Тьюки), * – статистически значимо относительно группы негативного контроля (критерий Тьюки), ЛО – ложнооперированные животные, НК – негативный контроль.

¹ World Health Organization. Neurological disorders: public health challenges. Geneva: WHO; 2023:312.

интегральные показатели оксидативного стресса, нейровоспаления, эксайтотоксичности, активности MMP-2 и энергетического метаболизма при УК-ЧМТ у крыс.

Актуальность данного сравнительного анализа обусловлена частичной нехваткой работ такого спектра, которые были бы выполнены в рамках единого дизайна, что неоднократно отмечалось как ключевой пробел в области экспериментальной нейрофармакологии [3, 6]. Воспроизведенная УК-ЧМТ в эксперименте привела к закономерному развитию вторичного повреждения головного мозга, что подтверждается статистически значимым повышением средних значений исследуемых показателей в эксперименте биомаркеров патогенетического каскада: уровня TNF α – на 261,8%, глутамата – на 73,2%, MitoH₂O₂ – на 92,3%, MMP-2 – на 81,8%, а также усилением анаэробного метаболизма на 146,7% и снижением аэробного дыхания на 56,1% в НК-группе по сравнению с ЛО группой ($p < 0,05$).

Эти изменения полностью согласуются с современными представлениями о патофизиологии ЧМТ, согласно которым ключевую роль играют глутаматная эксайтотоксичность, оксидативный стресс с избыточной продукцией митохондриальных активных форм кислорода, митохондриальная дисфункция и нейровоспаление, опосредованное активацией микроглии и астроцитов [3, 5, 6]. Особого внимания заслуживает выявленное повышение активности MMP-2, которое, как показано ранее, приводит к деградации белков плотных контактов гематоэнцефалического барьера и способствует вторичной инфильтрации иммунных клеток в паренхиму мозга [6]. Наибольший восстановительный эффект в отношении когнитивных функций, оцененный в тесте Y-образный лабиринт, продемонстрировал ЭМГПС (повышение правильных ответов на 103% относительно НК, $p < 0,05$), что превосходило показатели холина альфосцерата (+84,2%), мемантина (+81,4%) и цитиколина (+79,4%).

Этот результат коррелирует с его способностью наиболее эффективно снижать средний уровень MitoH₂O₂ (на 42,3% относительно НК, $p < 0,05$) и глутамата (на 26%, $p < 0,05$), а также восстанавливать аэробный метаболизм (повышение на 50%, $p < 0,05$). В то же время отсутствие значимого влияния ЭМГПС на анаэробный метаболизм (различия с НК незначимы, $p > 0,05$), это может указывать на преимущественное действие препарата на митохондриальное дыхание, а не на гликолиз. Мемантин, несмотря на свое известное антиэксайтотоксическое действие через неконкурентную блокаду NMDA-рецепторов с умеренным сродством [6, 7], не привел к статистически значимому снижению среднего уровня TNF α и MitoH₂O₂ ($p > 0,05$). Тем не менее в нашем исследовании мемантин статистически значимо снижал средние уровни глутамата (на 31,3%, $p < 0,05$), MMP-2 (на 25,6%, $p < 0,05$) и активность анаэробного обмена (на 29,7%, $p < 0,05$), что согласуется с данными о его способности стабилизировать гематоэнцефалический барьер и снижать протеолиз внеклеточного матрикса [6].

Холина альфосцерат и цитиколин, выступающие в качестве предшественников ацетилхолина и мембранных фосфолипидов, показали сходную, но не идентичную картину нейропротекции. Холина альфосцерат наиболее эффективно снижал уровень MMP-2 (на 30,2%, $p < 0,05$) и повышал аэробный метаболизм (на 37%, $p < 0,05$), однако не оказывал статистически значимого влияния на TNF α , глутамат, MitoH₂O₂ и анаэробный обмен ($p > 0,05$).

Цитиколин, напротив, вызывал статистически значимое снижение TNF α (на 22,9%, $p < 0,05$), MMP-2 (на 29,3%, $p < 0,05$) и анаэробного метаболизма (на 27%, $p < 0,05$), но не влиял на средний уровень глутамата и MitoH₂O₂ ($p > 0,05$). Эти различия могут объясняться тем, что цитиколин обладает дополнительным антиоксидантным действием, связанным с восстановлением кардиолипина в митохондриальных мембранах и снижением продукции АФК, тогда как холина альфосцерат в большей степени поддерживает структурную целостность липидного бислоя нейрональных мембран и оптимизирует синоптическую передачу [6, 9].

Полученные результаты согласуются с данными систематического обзора, подтверждающего эффективность обоих препаратов при когнитивных нарушениях, однако на нашей модели ЧМТ цитиколин продемонстрировал более широкий спектр действия, включая противовоспалительный эффект [9]. Важно отметить, что ни один из исследуемых препаратов полностью не нормализовал изученные показатели до уровня ложнооперированных животных, что подчеркивает сложность и многокомпонентность вторичного повреждения при ЧМТ. Этот вывод согласуется с мнением ведущих экспертов в области нейропротекции, согласно которому монотерапия одним препаратом вряд ли сможет полностью блокировать все звенья патофизиологического каскада, и перспективным направлением является комбинированное применение агентов с комплементарными механизмами действия [3, 7].

Наиболее сбалансированное действие по всем изученным параметрам (от оксидативного стресса до энергетического метаболизма) показал ЭМГПС, что позволяет рассматривать его как наиболее перспективное средство для дальнейших доклинических и клинических исследований при УК-ЧМТ. Полученные нами экспериментальные данные косвенно подтверждаются результатами клинических испытаний ЭМГПС у пациентов с ишемическим инсультом, где также была продемонстрирована его церебропротективная эффективность и благоприятный профиль безопасности [11].

Заключение

Проведенное экспериментальное исследование позволило впервые в рамках единого дизайна провести сравнительную оценку нейропротекторной эффективности четырех фармакологических агентов с различными механизмами действия (мемантина, холина альфосцерата, цитиколина и ЭМГПС) при УК-ЧМТ у крыс. Установлено, что все исследуемые соединения в той или иной степени снижают выраженность вторичного повреждения головного мозга, однако степень их влияния на ключевые патофизиологические звенья (оксидативный стресс, нейровоспаление, эксайтотоксичность, активность MMP-2, энергетический обмен) существенно различается.

Наиболее сбалансированное и выраженное нейропротекторное действие продемонстрировал ЭМГПС, который эффективно снижал уровень митохондриального пероксида водорода, глутамата, TNF α и MMP-2, восстанавливал аэробный метаболизм и когнитивные функции. Это позволяет рассматривать ЭМГПС как наиболее перспективное средство для дальнейших доклинических и клинических исследований при УК-ЧМТ.

Полученные результаты указывают на целесообразность изучения комбинированной терапии (например,

ЭМГПС с цитиколином или мемантином) с целью потенцирования нейропротекторного эффекта за счет воздействия на различные звенья патогенеза. Перспективными направлениями также являются исследование дозозависимых эффектов, определение терапевтического окна и оценка влияния препаратов на отдаленные посттравма-

тические изменения, включая риск развития нейродегенеративных заболеваний.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):58–63. DOI: [10.17116/jnevro201611611158-63](https://doi.org/10.17116/jnevro201611611158-63) EDN: [XVQYVB](https://www.edn.ru/XVQYVB)
2. Al-Rubaie A. Traumatic Brain Injury and Dementia: Mechanisms, Risk Stratification, and Clinical Management. *J. Clin. Neurol.* 2025;21(4):265–276. DOI: [10.3988/jcn.2025.0079](https://doi.org/10.3988/jcn.2025.0079) EDN: [KKYRWN](https://www.edn.ru/KKYRWN)
3. Lerouet D., Marchand-Leroux C., Besson V.C. Neuroprotection in traumatic brain injury: why did clinical trials fail and what can we learn from preclinical models? *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2026;40(2):145–162. DOI: [10.1111/fcp.13001](https://doi.org/10.1111/fcp.13001)
4. Kumar M., Chaudhary J., Jain A. The Intricacy of Subsequent Pathway Resulting from Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Possible Interventions. *Current Behavioral Neuroscience Reports*. 2025;12(1). DOI: [10.1007/s40473-025-00300-6](https://doi.org/10.1007/s40473-025-00300-6)
5. Wenzhe L., Boyang X., Yuchao G., et al. Mitochondrial and ER stress crosstalk in TBI: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Front. Cell Neurosci.* 2025;19:1697060. DOI: [10.3389/fncel.2025.1697060](https://doi.org/10.3389/fncel.2025.1697060) EDN: [TONXMW](https://www.edn.ru/TONXMW)
6. Karimi Tari P., Parsons C.G., Collingridge G.L., Riedel G. Memantine: from NMDA receptor antagonism to multimodal neuroprotection. *Neuropharmacology*. 2024;244:109737. DOI: [10.1016/j.neuropharm.2023.109737](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109737) EDN: [WRQAPC](https://www.edn.ru/WRQAPC)
7. Muradov J.H., Reid H., Parker E., et al. N-Methyl-D-Aspartate receptor antagonist treatment in traumatic brain injury: a systematic review of the clinical studies. *Expert Rev. Neurother.* 2025;25(8):991–1006. DOI: [10.1080/14737175.2025.2524102](https://doi.org/10.1080/14737175.2025.2524102) EDN: [LCNQEE](https://www.edn.ru/LCNQEE)
8. Onaka Y., Yamaguchi T., Yamasaki T., et al. Memantine Exacerbates Trimethyltin-Induced Neurodegeneration and Delays Cognitive Impairment Recovery. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 2025;45(2):e70014. DOI: [10.1002/npr2.70014](https://doi.org/10.1002/npr2.70014) EDN: [IQIMBA](https://www.edn.ru/IQIMBA)
9. Gamo Sagaro G., Amenta F. Comparison of the effects of choline alphoscerate and citicoline in patients with dementia disorders: a systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol.* 2025;16:1649661. DOI: [10.3389/fneur.2025.1649661](https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1649661) EDN: [DLXCIU](https://www.edn.ru/DLXCIU)
10. Terekhina O.L., Kirova Y.I. Effect of Ethylmethylhydroxypyridine Succinate on the Expression of PGC-1 α , GR, SUCNR1, and SDHA Genes in the Cerebral Cortex of Old Rats during a Course of Dexamethasone Administration. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2025;179(1):58–63. DOI: [10.1007/s10517-025-06431-w](https://doi.org/10.1007/s10517-025-06431-w)
11. Shamalov N.A., Fedin A.I., Rakhimbaeva G.S., et al. Results of the international multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for the evaluation of the efficacy and safety of the sequential therapy with ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients in the acute and early recovery periods of ischemic stroke (MIR). *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova*. 2025;125(8 Vyp. 2):40–53. DOI: [10.17116/jnevro202512508240](https://doi.org/10.17116/jnevro202512508240) EDN: [RFDQK](https://www.edn.ru/RFDQK)
12. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *BMC Vet. Res.* 2020;16(1):242. DOI: [10.1186/s12917-020-02451-2](https://doi.org/10.1186/s12917-020-02451-2) EDN: [CRHPAX](https://www.edn.ru/CRHPAX)
13. Yang C., He Y., Ren S., et al. Hydrogen Attenuates Cognitive Impairment in Rat Models of Vascular Dementia by Inhibiting Oxidative Stress and NLRP3 Inflammasome Activation. *Adv. Healthc. Mater.* 2024;13(20):e2400400. DOI: [10.1002/adhm.202400400](https://doi.org/10.1002/adhm.202400400) EDN: [XLGORH](https://www.edn.ru/XLGORH)
14. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Nigaryan S.A., et al. Evaluation of mitochondrial respirometric function in pathologies of various origins. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(1):20–31. DOI: [10.19163/2307-9266-2019-7-1-20-31](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-1-20-31) EDN: [YYSXYD](https://www.edn.ru/YYSXYD)
15. Baker S.K., Zhang L. Measurement of mitochondrial oxygen consumption and glycolytic flux in brain tissue homogenates. *J. Biochem. Biophys Methods*. 2021;45(3):211–220. DOI: [10.1016/j.jbbm.2021.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jbbm.2021.03.005)

Информация о вкладе авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку настоящей рукописи. Вихорь А.А., Поздныков Д.И. совместно разработали концепцию, методологию и дизайн исследования, провели экспериментальные исследования, выполнили аттестацию и анализ экспериментальных данных, осуществили сбор и статистическую обработку материала, подготовили текст статьи, а также провели редактирование, анализ литературы и утвердили окончательный вариант рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Вихорь Анастасия Алексеевна, соискатель, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ, Пятигорск, Россия, e-mail: anastasiaal3xeevna@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0006-1092-7901>.

Поздныков Дмитрий Игоревич, д-р фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ, Пятигорск, Россия, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>.

Поступила 07.05.2026;
рецензия получена 24.06.2026;
принята к публикации 30.06.2026.

Information on author contributions

All authors made a significant contribution to the preparation of this manuscript. Vikhor A.A. and Pozdnyakov D.I. developed the concept, methodology and study design, conducted experimental studies, performed the evaluation and analysis of experimental data, carried out data collection and statistical processing, prepared the text of the article, as well as performed editing, literature analysis and approved the final version of the manuscript.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to take responsibility for all aspects of the work, ensuring its accuracy and integrity.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Anastasia A. Vikhor, Applicant, Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russia; e-mail: anastasiaal3xeevna@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0006-1092-7901>.

Dmitry I. Pozdnyakov, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russia, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>.

Received 07.05.2026;
review received 24.06.2026;
accepted for publication 30.06.2026.

Ранняя профилактика острого респираторного дистресс-синдрома при реконструктивных операциях на грудной аорте: клинический случай

Зырянов С.В., Дьякова М.Л., Панфилов Д.С., Мирошниченко А.Г.,
Бойко А.М., Козлов Б.Н.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) остается одним из наиболее частых и тяжелых осложнений у пациентов, перенесших реконструктивные операции на грудной аорте в условиях искусственного кровообращения (ИК), гипотермии и циркуляторного ареста (ЦА). Развитие ОРДС требует различной продленной респираторной терапии, увеличивает длительность пребывания в отделении реанимации и значительно повышает риски развития пневмонии, сепсиса и полиорганной недостаточности. Представлен клинический случай, успешного раннего профилактического применения препарата экзогенного сурфактанта «Сурфактант-БЛ» у пациента 62 лет с аневризмой дуги аорты и многососудистым поражением коронарного русла, которому выполнено протезирование аорты по методике Frozen Elephant Trunk в сочетании с коронарным шунтированием, имеющего высокий риск развития ОРДС в раннем послеоперационном периоде. Проведена ранняя интраоперационная профилактика развития ОРДС – после инициации ИК и до начала проведения ЦА с дальнейшим продолжением в раннем послеоперационном периоде. В раннем послеоперационном периоде отсутствовали клинические и рентгенологические признаки ОРДС. После перевода в профильное кардиохирургическое отделение, на протяжении всего периода госпитализации, признаков дыхательной недостаточности не отмечалось. Клинический случай демонстрирует потенциальную перспективу стратегии раннего профилактического применения экзогенного сурфактанта у пациентов с патологией грудной аорты.

Ключевые слова:	острый респираторный дистресс-синдром; аневризма грудного отдела аорты; кардиохирургия; сурфактант; коморбидность.
Финансирование:	авторы заявляют об отсутствии дополнительных источников финансирования при подготовке публикации.
Соответствие принципам этики:	исследование было одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 291 от 18.02.2026 г. Пациент, представленный в описании данного клинического случая, давал информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.
Для цитирования:	Зырянов С.В., Дьякова М.Л., Панфилов Д.С., Мирошниченко А.Г., Бойко А.М., Козлов Б.Н. Ранняя профилактика острого респираторного дистресс-синдрома при реконструктивных операциях на грудной аорте: клинический случай. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):189–196. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-2992

Зырянов Степан Владимирович, e-mail zyryanzone@gmail.com.

© Зырянов С. В., Дьякова М. Л., Панфилов Д. С., Мирошниченко А. Г., Бойко А. М., Козлов Б. Н., 2026

Intraoperative early prevention of acute respiratory distress syndrome in thoracic aortic reconstruction: a case report

Zyryanov S.V., Diakova M.L., Panfilov D.S., Miroshnichenko A.G., Boyko A.M., Kozlov B.N.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
(Cardiology Research Institute, TNRMС) 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) remains one of the most common and severe complications in patients undergoing thoracic aortic reconstructive surgery under conditions of cardiopulmonary bypass, hypothermia, and circulatory arrest. The development of ARDS requires prolonged respiratory support, prolongs the length of stay in the intensive care unit, and significantly increases the risk of pneumonia, sepsis, and multiple organ failure. We present a clinical case of successful early prophylactic administration of exogenous surfactant (Surfactant-BL) to a 62-year-old patient with an aortic arch aneurysm and multivessel coronary artery disease who underwent thoracic aortic reconstruction using the Frozen Elephant Trunk technique in combination with coronary artery bypass grafting. Given the high risk of developing ARDS, early intraoperative prophylaxis was initiated after the initiation of cardiopulmonary bypass and before circulatory arrest, and continued in the early postoperative period. No clinical or radiographic signs of ARDS were observed in the early postoperative period. After transfer to a specialized cardiac surgery unit, no signs of respiratory failure were observed throughout the hospitalization.

Keywords:	acute respiratory distress syndrome; thoracic aortic aneurysm; cardiac surgery; surfactant; comorbidities.
Funding:	the study was conducted without financial support from grants, public, non-profit, or commercial organizations or entities.
Compliance with ethical standards:	the study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute, TNRMС, (protocol N 291 from 18.02.2026). All patient gave informed consent for diagnostic and therapeutic measures.
For citation:	Zyryanov S.V., Diakova M.L., Panfilov D.S., Miroshnichenko A.G., Boyko A.M., Kozlov B.N. Intraoperative early prevention of acute respiratory distress syndrome in thoracic aortic reconstruction: a case report. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):189–196. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-2992

Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) остается одним из наиболее частых и тяжелых осложнений после реконструктивных операций на грудной аорте. Для выполнения реконструктивной операции на грудной аорте требуется проведение искусственного кровообращения (ИК), гипотермии, циркуляторного ареста (ЦА). Данные процедуры неизбежно сопровождается периодами ишемии-реперфузии тканей и высоким риском повреждения легочной ткани [1–6].

Хирургия грудной аорты относится к наиболее сложным и длительным вмешательствам в современной кардиохирургической практики, что требует особенного подхода к фармакологической и перфузиологической органопroteкции. На протяжении нескольких десятилетий отечественные и зарубежные кардиохирурги искали оптимальный алгоритм хирургической коррекции аневризм и расслоений грудной аорты, совершенствуя методы перфузии, внедряя методы гипотермической органопroteкции и техники реконструкции аорты. На сегодняшний день активно применяются гибридные технологии, например, методика Frozen Elephant Trunk, сочетающая в

себе одномоментную хирургическую реконструкцию дуги аорты и эндопротезирование нисходящего отдела аорты [7, 8].

Однако, несмотря на значительный прогресс в развитии кардиохирургических и анестезиологических технологий, выполнение подобных вмешательств может сопровождаться развитием различных послеоперационных осложнений, включая ОРДС [4, 5].

Патогенез развития ОРДС у пациентов, перенесших реконструктивные вмешательства на грудной аорте, носит многофакторный характер и включает в себя как прямые повреждающие факторы, возникающие в результате ишемии-реперфузии, так и не прямые, обусловленные длительным ИК, каскадом воспалительных реакций, дисфункцией сосудистой стенки и повышением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, сопровождающиеся инактивацией эндогенного сурфактанта [1, 3–9].

Применение препаратов сурфактанта в качестве терапии развившегося ОРДС остается предметом активных дискуссий и, согласно актуальным клиническим рекомендациям, не входит в стандарты рутинного клинического применения [1, 9].

Принимая во внимание важную физиологическую роль эндогенного сурфактанта, можно предположить, что профилактическое применение экзогенного сурфактанта на ранних этапах ишемически-реперфузионного повреждения легочной ткани, развивающегося уже непосредственного после начала ИК, может обеспечивать сохранение функциональной активности альвеол и снижение степени легочного повреждения [9].

Препараты экзогенного сурфактанта позволяют восполнять дефицит эндогенного легочного сурфактанта и способствовать снижению поверхностного натяжения в альвеолах, а также участвуют в поддержании стабильности альвеолярной структуры, препятствуя развитию микроателектазов и снижению комплаенса легочной ткани.

«Сурфактант-БЛ» – экзогенный сурфактант, полученный из крупного рогатого скота, содержащий комплекс фосфолипидов и сурфактант-ассоциированных белков¹. Препарат зарегистрирован для клинического применения, включен в клинические рекомендации и входит в список ЖНВЛП².

Представляем случай успешного профилактического применения препарата «Сурфактант-БЛ» у пациента, перенесшего реконструктивную операцию на грудной аорте – Frozen Elephant Trunk, с селективной антеградной перфузией головного мозга и ЦА.

Перед профилактическим назначением препарата «Сурфактант-БЛ» по оригинальной методике было подписано информированное согласие пациента с соблюдением Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и требованиями Федерального закона №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Клинический случай

Пациент Ш., 62 лет (индекс массы тела – 32,7 кг/м², рост – 172 см, вес – 96 кг) находился на лечении в НИИ кардиологии Томского НИМЦ с диагнозом основного заболевания: аневризма дуги аорты. Пациент имел тяжелый коморбидный фон. Длительное время страдал гипертонической болезнью, максимальные подъемы артериального давления – до 200 мм рт. ст. В анамнезе – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в апреле 2025 г., после которого впервые появились эпизоды жжения за грудиной, не связанные с физической нагрузкой, аппендэктомия (1980), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии. В августе 2025 г. отметил появление жалоб на слабость и ограничение движений в верхней конечности, в связи с чем в экстренном порядке был госпитализирован в профильный стационар. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены признаки повторного ОНМК. Пациенту было выполнено стентирование внутренней сонной артерии слева (28.08.2025 г.). При эхокардиографическом исследовании диагностирована аневризма восходящего отдела аорты.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии-панаортографии: в области дистальных отделов дуги – аневризматическое расширение аорты с выбуханием по нижнему контуру (аневризма расположена дистальнее уровня отхождения левой подключичной артерии). Размеры на уровне синотубулярного соединения – 32 x 31 мм; на уровне восходящего отдела – 36,5 x 36 мм; проксимальнее устья брахиоцефального ствола – 34,5 x 33,5 мм; проксимальнее устья левой подключичной артерии – 34 x 33 мм. На этих уровнях – единичные кальцинированные бляшки в стенке аорты; тромбоз, расслоение интимы не отмечаются. Дистальнее устья левой подключичной артерии расположена вышеописанная аневризма до 42 x 36 мм, протяженностью до 3 см, без видимого тромбоза, расслоения и разрыва стенки, определяется истончение стенки аневризмы в нижних ее отделах. Диаметр аорты на уровне левого предсердия – 28 x 27 мм.

С учетом наличия клиники стенокардии выполнена коронарная ангиография, выявившая многососудистый коронарный атеросклероз.

Пациент постоянно принимал следующие препараты: тикагелол 90 мг утром и вечером, ацетилсалициловую кислоту 75 мг утром, аторвастатин 40 мг утром, бисопролол 2,5 мг утром, лизиноприл 5 мг утром, амлодипин 5 мг утром, пантопразол 20 мг утром и вечером.

Пациент проконсультирован врачом-кардиохирургом. С учетом полученных результатов обследования запланировано оперативное вмешательство в объеме протезирования грудной аорты (по типу Frozen Elephant Trunk) в сочетании с коронарным шунтированием. Таким образом, пациент исходно относился к категории высокого периоперационного риска как в отношении сердечно-сосудистых событий, так и дыхательных осложнений. Наличие выраженного атеросклеротического поражения сосудистого русла, повторных сосудистых событий в анамнезе и необходимость выполнения длительного реконструктивного вмешательства на аорте в условиях ИК и ЦА потенциально увеличивали вероятность развития системного воспалительного ответа и послеоперационного повреждения легочной ткани.

С учетом высокого риска развития ОРДС у пациента, обусловленного длительностью оперативного вмешательства, с применением ИК и ЦА, наличием коморбидного фона, было принято решение начать раннюю профилактическую терапию препаратом «Сурфактант-БЛ» в дозе 3 мг/кг массы тела интраоперационно. Введение препарата производилось после инициации ИК, на этапе достижения температуры, необходимой для ЦА, то есть в момент начала воздействия ключевых патофизиологических факторов, провоцирующих развитие ОРДС, согласно разработанному протоколу и в дальнейшем продолжено в раннем послеоперационном периоде (табл. 1). Данная схема включала в себя интраоперационное введение препарата экзогенного сурфактанта после инициации ИК, но до этапа ЦА в просвет интубационной трубки. В послеоперационном периоде введение сурфактанта

¹ Электронная версия (ГРЛС): Инструкция по применению лекарственного препарата Сурфактант-БЛ. -URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ea0cb30c-c488-4847-92ea-e53bc8d40988 (дата обращения: 20.02.2026).

² Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 15.01.2025) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

продолжалось каждые 12 ч с использованием интрапульмонального перкуссионатора IPV-2C с фазитроном и небулайзером. Протоколом профилактических мероприятий предусмотрено введение препарата в течение 3 сут. В случае перевода пациента из отделения реанимации и интенсивной терапии до истечения данного срока профилактическое применение препарата прекращалось.

Таблица 1. Протокол профилактического применения сурфактанта
Table 1. Protocol for prophylactic use of surfactant

Интраоперационная профилактика (3 мг/кг)	Послеоперационная профилактика (3 мг/кг)
Введение препарата в просвет интубационной трубки после инициации ИК, до начала ЦА	Каждые 12 ч, в течение 3 сут с использованием фазитрона и небулайзера с помощью интрапульмонального перкуссионатора IPV-2C в естественные дыхательные пути/через интубационную трубку в течение 20 мин

Пациенту выполнено оперативное вмешательство Frozen Elephant Trunk (протезирование восходящей дуги аорты и стентирование нисходящей аорты гибридным стент-графтом «Мединж», 30 мм) с реимплантацией брахицефального ствола, левой общей сонной артерии и левой подключичной артерии на единой площадке. Дополнительно выполнено маммарокоронарное шунтирование (a.mammaria sinistra) передней нисходящей артерии и протезокоронарное шунтирование (v.saphena magna sinistra) правой коронарной артерии. Операция выполнена в условиях ИК, кардиopleгии, унилатеральной антеградной перфузии головного мозга, дистальной перфузии, ЦА и гипотермии 29 °С. Антеградная унилатеральная перфузия проводилась из расчета 9 мл/кг/мин, под контролем давления в правой лучевой артерии и церебральной оксиметрии (NIRS). Общая продолжительность оперативного вмешательства составила 280 мин, время ИК – 130 мин, время пережатия аорты – 100 мин, длительность ЦА – 30 мин.

Приготовление эмульсии для ингаляции производилось согласно инструкции производителя: лиофилизат разводился путем введения 2,5 мл раствора 0,9% NaCl на один флакон с последующим осторожным перемешиванием до образования однородной желтоватой эмульсии без признаков пенообразования и крупных включений.

В интраоперационном периоде осуществлялась ингаляция препарата через эндотрахеальную трубку. В раннем послеоперационном периоде проводилась ингаляция препарата через эндотрахеальную трубку с использованием фазитрона и небулайзера с помощью интрапульмонального перкуссионатора IPV-2C (Percussionaire Corporation, Сэндпойнт, Айдахо) в течение 20 мин, а затем, после экстубации, в естественные дыхательные пути аналогичным способом.

После перевода в отделение реанимации пациент находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) через эндотрахеальную трубку в режиме принудительной вентиляции по давлению с поддержкой самостоятельных вдохов (SIMV/PS) со следующими параметрами:

- частота дыхательных движений: 14 /мин;
- дыхательный объем: 500 мл;
- минутный объем вентиляции: 7 л/мин;
- объемная доля кислорода во вдыхаемой смеси: 40%;
- пиковое давление: 20 см водн. ст.;

- положительное давление в конце выдоха (PEEP): 7 см водн. ст.;
- driving pressure: 13 см водн. ст.;
- compliance: 38 см водн. ст.

Параметры респираторной поддержки соответствовали концепции протективной вентиляции легких, направленной на минимизацию вентилятор-ассоциированного повреждения легочной ткани. Особое внимание уделялось поддержанию адекватного положительного давления в конце выдоха, контролю driving pressure и профилактике волюмо- и баротравмы. Гемодинамика поддерживалась внутривенной инфузией норэпинефрина в дозе до 0,3 мкг/кг/мин. В рамках консервативной гемостатической терапии проведена гемотрансфузия 2 лечебных доз тромбоконцентрата в объеме 210 мл каждая.

Продолжительность ИВЛ составила 445 мин (с учетом интраоперационного периода). После экстубации на фоне инсuffляции увлажненного кислорода 12 л/мин через бианализные канюли SpO₂ составила 92% без клинических признаков дыхательной недостаточности.

Несмотря на необходимость в респираторной поддержке в раннем послеоперационном периоде, у пациента не отмечалось признаков прогрессирования дыхательной недостаточности, нарастания потребности в кислородотерапии или ухудшения механических свойств легких. Показатели респираторного мониторинга оставались стабильными, что косвенно свидетельствовало об отсутствии выраженного повреждения легочной ткани.

В течение первых суток раннего послеоперационного периода отмечено снижение потребности в инсuffляции увлажненного кислорода до 4 л/мин и уменьшение дозировки норэпинефрина до 0,05 мкг/кг/мин. Артериальное давление – 115/75 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 75 /мин, ритм синусовый, правильный, температура тела – 36,5 °С, SpO₂ – 96%. Периферические отеки отсутствовали. В легких – жесткое дыхание, выслушиваемое во всех отделах, хрипы не выслушивались.

По данным рентгенографии органов грудной клетки (рис. 1): состояние после операции, визуализируются тени лигатур на груди, стент-графт в проекции дуги и нисходящего отдела аорты, центральный венозный катетер в проекции верхней полой вены. Свободного газа, жидкости в плевральных полостях не выявлено. Отмечалась небольшая подкожная эмфизема в надключичных областях с обеих сторон. Зон гиповентиляции в видимых отделах легких не выявлено. Сердце умеренно расширено, талия сердца сглажена. Купола диафрагмы четкие, ровные. Верхняя срединная тень умеренно расширена. Таким образом, у пациента отсутствовали двусторонние инфильтративные изменения легких, которые являются обязательными рентгенологическими критериями ОРДС, согласно действующим клиническим рекомендациям. Кроме того, у пациента не обнаружены признаки прогрессирующего интерстициального отека, снижения пневматизации легочной ткани и формирования участков консолидации, что также косвенно свидетельствовало против развития ОРДС в раннем послеоперационном периоде. По данным ультразвукового исследования сердца, фракция выброса составила 65%, жидкости в плевральных полостях нет.

В раннем послеоперационном периоде индекс оксигенации (P/F) не снижался до значений, соответствующих диагностическим критериям ОРДС. Подробная динамика индекса отражена в таблице 2 и на рисунке 2.

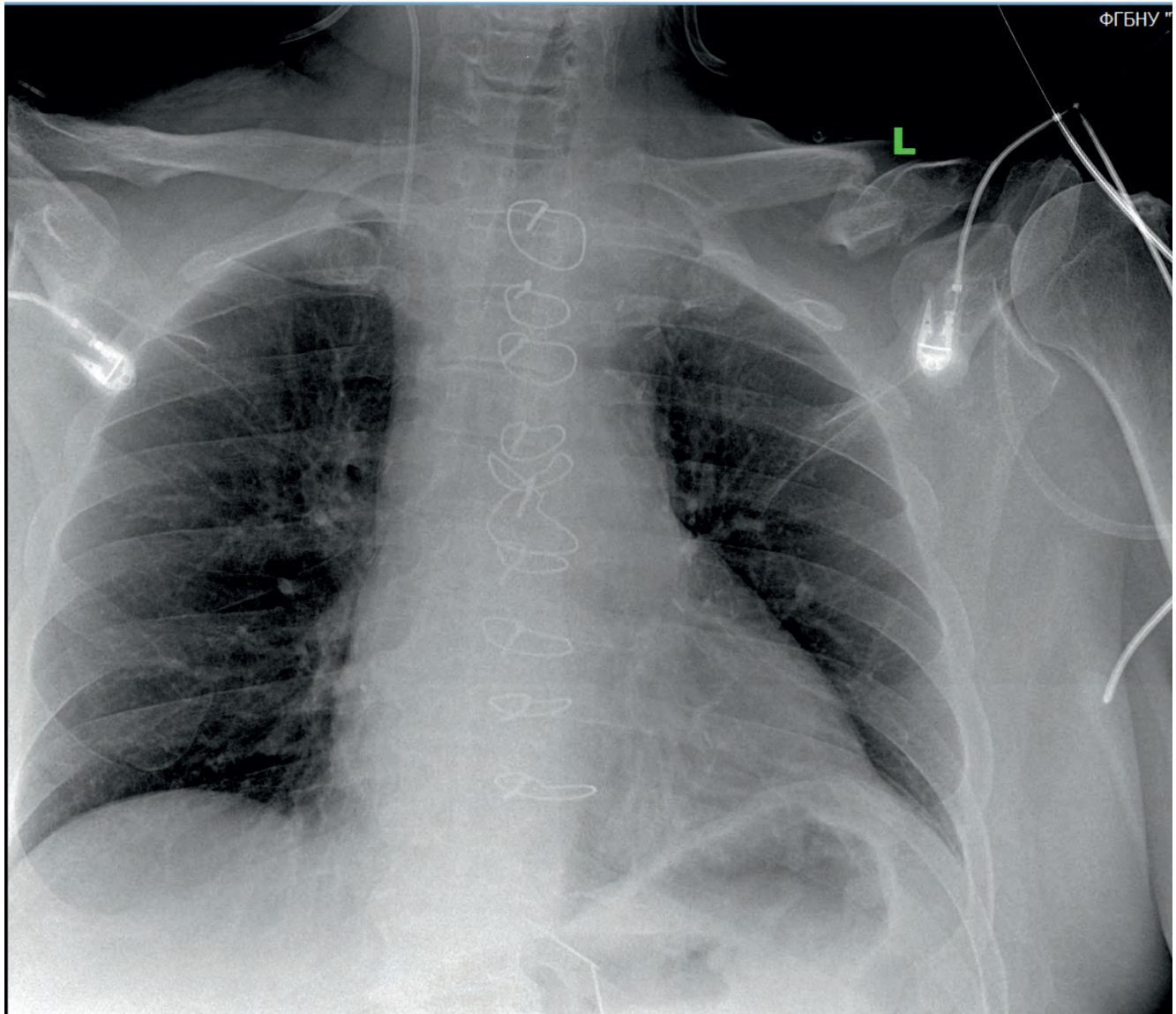


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки в первые сутки раннего послеоперационного периода
Fig. 1. Chest X-ray in the first day of the early postoperative period

Таблица 2. Динамика основных клинических показателей в раннем послеоперационном периоде

Table 2. Dynamics of main clinical indicators in the early postoperative period

Показатели	После операции	6 ч	18 ч	24 ч	30 ч	42 ч	48 ч
Артериальное давление, мм рт. ст.	100/50	101/50	106/66	122/79	145/80	100/40	115/75
Частота сердечных сокращений, уд/мин	70	80	88	85	84	88	75
Частота дыхательных движений, в минуту	14	16	18	17	17	16	17
Температура тела, °C	36,6	36,1	36,3	36,6	38,0	36,6	36,5
Кислородная поддержка, л/мин	ИВЛ	ИВЛ	4	5	4	4	0
SPO ₂ , %	96	96	96	97	96	96	96
P/F, мм рт. ст.	444,5	494,8	342,4	298,2	299,7	288,5	291,0

На 2-е сут послеоперационного периода, на фоне стабильного состояния, отсутствия потребности в кислородной, инотропной и вазопрессорной поддержке, пациент переведен в кардиохирургическое отделение, профилактическое применение препарата «Сурфактант-БЛ» прекращено. Легочных осложнений в период нахождения в стационаре, в послеоперационном периоде у пациента не отмечено.

Обсуждение

Проблема развития ОРДС в раннем послеоперационном периоде после реконструктивных вмешательств на грудной аорте остается актуальной и клинически значимой. По различным литературным данным, частота послеоперационных легочных осложнений у кардиохирургических пациентов может достигать 50% [12], а развитие ОРДС существенно ухудшает прогноз и увеличивает про-

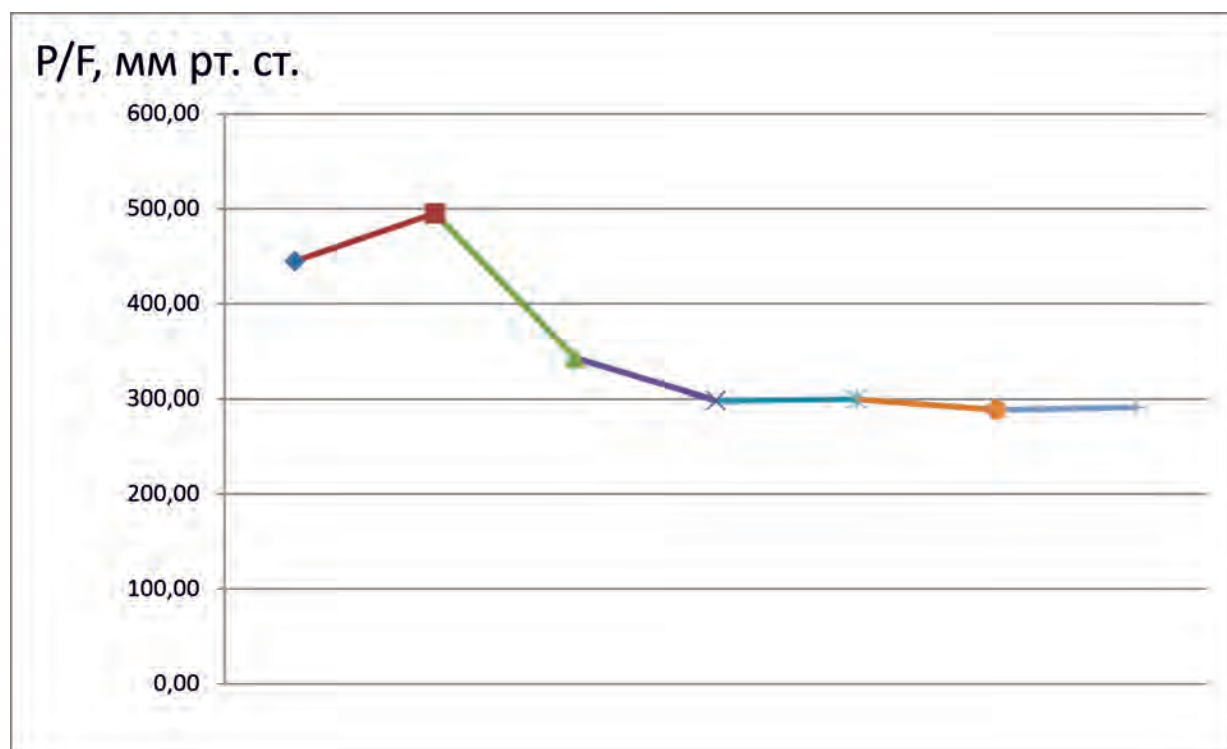


Рис. 2. Динамика индекса оксигенации в раннем послеоперационном периоде во время нахождения в отделении реанимации
Fig. 2. Dynamics of the oxygenation index in the early postoperative period while in the intensive care unit

должительность пребывания в отделении реанимации и длительность госпитализации. На сегодняшний день отсутствует эффективная, общепринятая схема по профилактике развития данного осложнения у кардиохирургических больных.

Реконструктивные вмешательства на грудной аорте относятся к числу наиболее травматичных операций в кардиохирургии. Длительное ИК, гипотермия и ЦА формируют комплекс прямых и не прямых факторов, запускающих каскад системного воспалительного ответа, активацию комплемента, нейтрофилов и выброс провоспалительных цитокинов. Одной из основных мишеней данного процесса служит легочная ткань – увеличивается проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны, развивается интерстициальный отек и происходит инактивация эндогенного легочного сурфактанта. Дополнительное воздействие ишемии-реперфузии вследствие ЦА усиливает повреждение легочной ткани.

Развитие ОРДС в раннем послеоперационном периоде требует продления респираторной терапии как в виде пролонгированной ИВЛ, так и различных видов неинвазивной поддержки, увеличивая продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Кроме того, возникает риск развития пневмонии, полиорганной недостаточности, септических осложнений, что в совокупности значительно ухудшает прогноз и повышает риски госпитальной летальности.

Одним из основных звеньев патогенеза ОРДС является разрушение эндогенного легочного сурфактанта. Повреждение пневмоцитов II типа, инактивация сурфактанта белками плазмы, медиаторами воспаления приводят к увеличению поверхностного натяжения в альвеолах, развитию ателектазов и прогрессированию дыхательной недостаточности и гипоксемии. В связи с этим препараты

экзогенного сурфактанта используются в качестве патогенетической терапии при развившемся ОРДС, однако результаты клинических исследований у взрослых пациентов остаются неоднозначными. В ряде современных работ подчеркивается, что одной из причин противоречивых результатов может являться позднее начало терапии экзогенным сурфактантом, когда повреждение легочной ткани уже носит выраженный характер, и значительное количество эндогенного легочного сурфактанта уже инактивировано [13].

Пик системного воспалительного ответа и нарушений газообмена после реконструктивных вмешательств на грудной аорте приходится на первые 72 ч послеоперационного периода, что определяет возможности профилактики развития послеоперационного ОРДС. В связи с этим представляется возможным избрать тактику раннего интраоперационного профилактического введения препарата экзогенного сурфактанта в самом начале воздействия ключевых повреждающих факторов, (в частности ИК), а также продолжить ее в раннем послеоперационном периоде.

В представленном клиническом случае была реализована стратегия раннего интраоперационного введения препаратов экзогенного сурфактанта после инициации ИК до периода ЦА, что соответствовало концепции ранней альвеолярной протекции. Патогенетическое обоснование такого подхода заключается в предупреждении инактивации эндогенного легочного сурфактанта в условиях действия прямых и не прямых повреждающих факторов. Потенциально снижая развитие коллапса альвеол и развитие ателектазов, профилактическое введение препарата направлено на поддержание сурфактантного слоя. Данная методика показала хороший результат – у пациента в послеоперационном периоде отсутствовали

клинические и рентгенологические критерии ОРДС, согласно действующим клиническим рекомендациям. Индекс оксигенации значимо не снижался, а респираторная поддержка была прекращена в ранние сроки. Применение препарата «Сурфактант-БЛ» сопровождалось хорошей переносимостью и отсутствием зарегистрированных осложнений, связанных с ингаляционным применением препарата.

Заключение

Несмотря на ограниченность наблюдения одним клиническим случаем, полученные данные демонстрируют потенциальную возможность применения препарата в качестве ранней профилактики ОРДС. Патогенетическое обоснование подхода ранней интраоперационной про-

филактики ОРДС при реконструктивных вмешательствах на грудной аорте связано с возможностью предупреждения инактивации эндогенного легочного сурфактанта и поддержания альвеолярной стабильности в условиях действия прямых и непрямых повреждающих факторов. Представляется целесообразным дальнейшее изучение раннего профилактического применения экзогенного сурфактанта у пациентов высокого риска развития ОРДС после реконструктивных операций на грудной аорте, включая проведение проспективных клинических исследований, направленных на оценку его эффективности и безопасности.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. и др. Острый респираторный дистресс-синдром (у взрослых пациентов). Клинические рекомендации (пересмотр 2025 г.). *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2025;4:7–68. DOI: [10.21320/1818-474X-2025-4-7-68](https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-4-7-68) EDN: [SAGIDC](https://www.edn.ru/SAGIDC)
2. Yaroshetskiy A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N., et al. Acute respiratory distress syndrome (adult patients). Clinical guidelines (2025 revision). *Annals of Critical Care*. 2025;4:7–68. DOI: [10.21320/1818-474X-2025-4-7-68](https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-4-7-68) EDN: [SAGIDC](https://www.edn.ru/SAGIDC)
3. Кассиль В.Л., Сапичева Ю.Ю. Острый респираторный дистресс-синдром и гипоксемия. М. МЕДпресс-информ; 2016:152. ISBN: 978-5-00030-771-7. Kassil V.L., Sapicheva Yu.Yu. Acute respiratory distress syndrome and hypoxemia. Moscow: MEDpress-inform; 2016:152. (In Russ.). ISBN: 978-5-00030-771-7
4. Ranieri V.M., Rubenfeld G., Thompson B.T., et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–2533. DOI: [10.1001/jama.2012.5669](https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669)
5. Wang M., Jia S., Pu X., et al. A scoring model based on clinical factors to predict postoperative moderate to severe acute respiratory distress syndrome in Stanford type A aortic dissection. *BMC Pulmonary Medicine*. 2023;23(1):515. DOI: [10.1186/s12890-023-02736-6](https://doi.org/10.1186/s12890-023-02736-6) EDN: [JNDHBZ](https://www.edn.ru/JNDHBZ)
6. Zheng X.M., Yang Z., Yang G.L., et al. Lung injury after cardiopulmonary bypass: Alternative treatment prospects. *World J. Clin. Cases*. 2022;10(3):753–761. DOI: [10.12998/wjcc.v10.i3.753](https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i3.753) EDN: [TRGSIU](https://www.edn.ru/TRGSIU)
7. Панфилов Д.С., Саушкин В.В., Сондуев Э.Л. и др. Хирургическое лечение аневризм восходящего отдела аорты у мужчин и женщин. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):108–113. DOI: [10.29001/2073-8552-2022-37-3-108-113](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-108-113) EDN: [PUEMDK](https://www.edn.ru/PUEMDK)
8. Panfilov D.S., Saushkin V.V., Sonduev E.L., et al. Gender-specific differences in ascending aortic surgery. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):108–113. DOI: [10.29001/2073-8552-2022-37-3-108-113](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-108-113) EDN: [PUEMDK](https://www.edn.ru/PUEMDK)
9. Пономаренко И.В., Панфилов Д.С., Сондуев Э.Л., Козлов Б.Н. Основные аспекты искусственного кровообращения при операциях на дуге аорты. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(4):120–124. DOI: [10.29001/2073-8552-2021-36-4-120-124](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-120-124) EDN: [NZHPKZ](https://www.edn.ru/NZHPKZ)
10. Ponomarenko I.V., Panfilov D.S., Sonduev E.L., Kozlov B.N. The main issues of cardiopulmonary bypass in aortic arch surgery. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4):120–124. (In Russ.). DOI: [10.29001/2073-8552-2021-36-4-120-124](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-120-124) EDN: [NZHPKZ](https://www.edn.ru/NZHPKZ)
11. Козлов Б.Н., Пономаренко И.В., Панфилов Д.С. Современный статус проблемы нейропротекции в хирургии дуги аорты. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(2):14–20. DOI: [10.29001/2073-8552-2024-39-2-14-20](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-2-14-20) EDN: [IRUXVY](https://www.edn.ru/IRUXVY)
12. Kozlov B.N., Ponomarenko I.V., Panfilov D.S. Current status of neuroprotection in aortic arch surgery. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(2):14–20. DOI: [10.29001/2073-8552-2024-39-2-14-20](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-2-14-20) EDN: [IRUXVY](https://www.edn.ru/IRUXVY)
13. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М. и др. Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и косвенными этиологическими факторами. *Общая реаниматология*. 2011;7(3):5–13. DOI: [10.15360/1813-9779-2011-3-5](https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-3-5) EDN: [NYCJPL](https://www.edn.ru/NYCJPL)
14. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Golubev A.M., et al. The Pathogenesis and Differential Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Direct and Indirect Etiological Factors. *General Reanimatology*. 2011;7(3):5–13. DOI: [10.15360/1813-9779-2011-3-5](https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-3-5) EDN: [NYCJPL](https://www.edn.ru/NYCJPL)
15. Дьякова М.Л., Шипулин В.М., Свирко Ю.С. и др. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии: возможности применения колхицина. *Кардиология*. 2023;63(7):39–46. DOI: [10.18087/cardio.2023.7.n2229](https://doi.org/10.18087/cardio.2023.7.n2229) EDN: [STZTTU](https://www.edn.ru/STZTTU)
16. Diakova M.L., Shipulin V.M., Svirko Y.S., et al. Systemic inflammatory response in cardiac surgery: possibilities of using colchicine. *Kardiologiya*. 2023;63(7):39–46. DOI: [10.18087/cardio.2023.7.n2229](https://doi.org/10.18087/cardio.2023.7.n2229) EDN: [STZTTU](https://www.edn.ru/STZTTU)
17. Геккиева О.В., Баутин А.Е., Осовских В.В. и др. Профилактическое применение препарата сурфактанта при операциях на органах грудной полости с высоким риском развития дыхательной недостаточности. *Доктор.Ру*. 2016;12–1(129):37–42. URL: <https://journaldoctor.ru/catalog/anesteziologiya/profilakticheskoe-primenenie-preparata-surfaktanta/> (02.07.2026).
18. Gekkueva O.V., Bautin A.E., Osovskikh V.V., et al. Preventive Treatment with Surfactant in Thoracic Surgeries Associated with High Risk of Respiratory Failure. *Doctor.Ru*. 2016;12–1(129):37–42. URL: <https://journaldoctor.ru/catalog/anesteziologiya/profilakticheskoe-primenenie-preparata-surfaktanta/> (02.07.2026).
19. Fischer M.-O., Brotons F., Briant A., et al. Postoperative Pulmonary Complications After Cardiac Surgery: the VENICE International Cohort Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2022;36(8 Pt A):2344–2351. DOI: [10.1053/j.jvca.2021.12.024](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.12.024) EDN: [MGYJLU](https://www.edn.ru/MGYJLU)
20. Lee K.G., Greendyk R.A., Goligher E.C. Surfactant therapy for the treatment of acute respiratory distress syndrome: time to revisit? *Journal of Applied Physiology*. 2026;140:303–321. DOI: [10.1152/japplphysiol.00850.2025](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00850.2025) EDN: [MWKKTV](https://www.edn.ru/MWKKTV)

Информация о вкладе авторов

Зырянов С.В. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста; Дьякова М.Л. – разработка концепции и дизайна исследования, обработка материала, написание и редактирование текста; Панфилов Д.С. – разработка концепции и дизайна исследования, обработка материала, написание и редактирование текста; Мирошниченко А.Г. – разработка концепции и дизайна исследования, обработка материала, написание и редактирование текста; Бойко А.М. – разработка концепции и дизайна исследования, обработка материала, написание и редактирование текста; Козлов Б.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, обработка материала, написание и редактирование текста.

Information on author contributions

Zyryanov S.V. – study concept and design, material collection and processing, text writing and editing; Diakova M.L. – study concept and design, material processing, text writing and editing; Panfilov D.S. – study concept and design, material processing, text writing and editing; Miroshnichenko A.G. – study concept and design, material processing, text writing and editing; Boyko A.M. – study concept and design, material processing, text writing and editing; Kozlov B.N. – study concept and design, material processing, text writing and editing.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Зырянов Степан Владимирович, врач-анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: zyryanzone@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1352-6517>.

Дьякова Мария Леонидовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: prima.maria@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9353-7234>.

Панфилов Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: pand2006@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2201-350X>.

Мирошниченко Андрей Григорьевич, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, врач-анестезиолог-реаниматолог, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: mag74@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0007-3862-3771>.

Бойко Александр Михайлович, канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: boiko.cardio@yahdex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2408-8874>.

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: bnkozlov@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0217-7737>.

Поступила 16.03.2026;
рецензия получена 26.05.2026;
принята к публикации 03.06.2026.

Information about the authors

Stepan V. Zyryanov, Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: zyryanzone@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1352-6517>.

Mariia L. Diakova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: prima.maria@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9353-7234>.

Dmitry S. Panfilov, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: pand2006@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2201-350X>.

Andrey G. Miroshnichenko, Head of Department of Anesthesiology and Intensive Care, Anesthesiologist-Resuscitator, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: mag74@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0007-3862-3771>.

Alexander M. Boyko, Cand. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: boiko.cardio@yahdex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2408-8874>.

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: bnkozlov@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0217-7737>.

Received 16.03.2026;
review received 26.05.2026;
accepted for publication 03.06.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-197-204>
УДК 615.038:519.226.3:004.8

Применение байесовского множителя для количественного анализа тестов в медицинской практике: методологическое исследование с моделированием клинических ситуаций

Нурбаев С.Д.¹, Почешхова Э.А.^{2,3}, Алексеенко Г.С.², Мартыненко М.Н.², Сапсай Е.В.², Лашевич П.Д.²

¹ ТОО «Altai Honey», 070803, Республика Казахстан, Восточно-Казахстанская обл., Алтай, ул. Вавилова, 14

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (КубГМУ Минздрава России), 350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. М. Седина, 4

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), 115522, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье, 1

Аннотация

Введение. В современной клинической практике интерпретация диагностических данных нередко базируется на субъективном опыте врача, что определяет вариабельность решений и повышает вероятность диагностических ошибок. Императивы доказательной медицины обуславливают необходимость внедрения стандартизированных математических подходов для повышения точности клинических суждений. Байесовский множитель (Bayes Multiplier Factor, BMF) – один из инструментов, который часто используют для принятия решений на основе вероятностного подхода.

Цель: систематизировать методологию применения BMF в деятельности клинициста; на модельных примерах продемонстрировать алгоритмы расчета и обосновать потенциал инструмента для объективизации оценки диагностических тестов.

Материал и методы. Проанализировано шесть клинических сценариев, охватывающих генетическую диагностику, пренатальный скрининг, терапию и инфекционную патологию. Математически BMF определен как отношение правдоподобия, рассчитываемое через чувствительность (Se) и специфичность (Sp): при положительном результате теста – $BMF^+ = Se/(1-Sp)$, при отрицательном – $BMF^- = (1-Se) Sp$. Интерпретация силы доказательств осуществлялась согласно верифицированной шкале Джеффриса. Апостериорная вероятность патологии вычислялась по теореме Байеса с использованием априорного риска в качестве базовой предрасположенности.

Результаты. Зарегистрирован широкий диапазон значений BMF: от 0,101 (исключение целиакии) до 950 (верификация малярии). При априорном риске синдрома Дауна 0,5% и $BMF = 21,25$ апостериорная вероятность составила 9,6%. Для наследственной гиперхолестеринемии при исходных 40% и $BMF=90$ итоговый риск достиг 97,8%. Отрицательный тест на целиакию ($BMF = 0,10$) снизил вероятность патологии с 20 до 2,1%. Факт рождения здорового мальчика у носительницы гемофилии ($BMF = 0,5$) уменьшил риск с 50 до 33,3%.

Заключение. Применение BMF обеспечивает переход от интуитивных суждений к количественной оценке диагностической информации. Значения $BMF > 1$ свидетельствуют в пользу диагноза, $BMF < 1$ – против него. Эффективность инструмента модулируется априорной вероятностью: диагностическая ценность теста варьирует в зависимости от исходного риска. Внедрение алгоритма минимизирует когнитивные искажения; для клинического использования рекомендованы онлайн-калькуляторы или номограмма Фагана.

Ключевые слова:	байесовский вывод; диагностические тесты; байесовский множитель; апостериорный риск; отношение правдоподобия; доказательная медицина.
Финансирование:	работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.
Для цитирования:	Нурбаев С.Д., Почешхова Э.А., Алексеенко Г.С., Мартыненко М.Н., Сапсай Е.В., Лашевич П.Д. Применение байесовского множителя для количественного анализа тестов в медицинской практике: методологическое исследование с моделированием клинических ситуаций. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):197–204. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-197-204

✉ Нурбаев Серик Долдашевич, e-mail: sdnurbaev@mail.ru.

© Нурбаев С. Д., Почешхова Э. А., Алексеенко Г. С., Мартыненко М. Н., Сапсай Е. В., Лашевич П. Д., 2026

Application of the Bayesian Multiplier to quantitative analysis of tests in medical practice: a methodological study with modeling of clinical situations

Nurbaev S.D.¹, Pocheshkhova E.V.^{2,3}, Alekseenko G.S.², Martynenko M.N.², Sapsay E.V.², Lashevich P.D.²

¹ Altai Honey, 14, Vavilov str., Altai, 070803, East Kazakhstan reg., Kazakhstan

² Kuban State Medical University (KSMU), 4, M. Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation

Abstract

Introduction. In modern clinical practice, the interpretation of diagnostic data is often based on the physician's subjective experience, which determines variability of decisions and increases the likelihood of diagnostic errors. The imperatives of evidence-based medicine necessitate the implementation of standardized mathematical approaches to improve the accuracy of clinical judgments. The Bayesian Multiplier Factor (BMF) is one of the tools frequently used for decision-making based on a probabilistic approach.

Aim: To systematize the methodology for BMF application in clinical practice; to demonstrate calculation algorithms using model examples and substantiate the potential of the tool for objectifying diagnostic test assessment.

Material and methods. Six clinical scenarios were analyzed, covering genetic diagnostics, prenatal screening, therapy, and infectious pathology. Mathematically, BMF was defined as the likelihood ratio, calculated using sensitivity (Se) and specificity (Sp): for a positive test result, $BMF^+ = Se / (1 - Sp)$, for a negative test result, $BMF^- = (1 - Se) / Sp$. The strength of evidence was interpreted using the verified Jeffreys scale. The posterior probability of pathology was calculated using Bayes' theorem, using the prior risk as the baseline propensity.

Results. A wide range of BMF values was recorded: from 0.101 (ruling out celiac disease) to 950 (verifying malaria). With a prior risk of Down syndrome of 0.5% and a BMF of 21.25, the posterior probability was 9.6%. For familial hypercholesterolemia, with a baseline risk of 40% and a BMF of 90, the resulting risk reached 97.8%. A negative test for celiac disease (BMF of 0.10) reduced the probability of pathology from 20% to 2.1%. The birth of a healthy boy to a hemophilia carrier (BMF of 0.5) reduced the risk from 50% to 33.3%.

Conclusion. The application of BMF ensures a transition from intuitive judgment to the quantitative assessment of diagnostic information. BMF values > 1 support a diagnosis, while BMF values < 1 support it. The effectiveness of the tool is modulated by prior probability: the diagnostic value of a test varies depending on the underlying risk. Implementation of the algorithm minimizes cognitive biases; online calculators or the Fagan nomogram are recommended for clinical use.

Keywords:

Bayesian inference; diagnostic tests; Bayesian multiplier; posterior risk; likelihood ratio; evidence-based medicine.

Funding:

the study was conducted without financial support from grants, public, non-profit, or commercial organizations or entities.

For citation:

Nurbaev S.D., Pocheshkhova E.V., Alekseenko G.S., Martynenko M.N., Sapsay E.V., Lashevich P.D. Application of the Bayesian Multiplier to quantitative analysis of tests in medical practice: a methodological study with modeling of clinical situations. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2026;41(3):197–204. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-197-204>

Введение

Врачи в своей повседневной практике все чаще обращаются к строгим количественным методам. Без них практически невозможно объективно оценить результаты диагностических исследований. Традиционный подход, который опирается в основном на накопленный опыт и интуицию специалиста, имеет скрытые риски. Он нередко приводит к субъективным ошибкам при интерпретации анализов.

Одним из инструментов, способных в корне изменить эту ситуацию и убрать человеческий фактор, выступает байесовский множитель (Bayes Multiplier Factor,

BMF) [1–3]. Если говорить применительно к оценке диагностических тестов, то математически показатель BMF для положительного результата полностью эквивалентен значению положительного отношения правдоподобия (LR^+). По своей математической природе BMF – это частный случай классического байесовского фактора (Bayes Factor). Его используют для проверки бинарных гипотез, когда нужно сопоставить наличие заболевания ($+H$) против его отсутствия ($-H$). Такая трактовка удобна, поскольку позволяет легко унифицировать отечественную терминологию с принятыми международными стандартами [4, 5].

Главная ценность BMF заключается в том, что он помогает точно измерить силу новых медицинских данных. Метод показывает, насколько сильно результаты свежих анализов, обнаруженные симптомы или инструментальные признаки подтверждают (либо, наоборот, опровергают) рабочую гипотезу о болезни. В данной статье мы ставим перед собой цель систематизировать теоретическую базу о методе BMF. Мы покажем конкретные примеры его расчета в реальных клинических ситуациях и объясним, почему этот инструмент важен как можно скорее внедрить в ежедневную практику поликлиник и стационаров.

Цель исследования: систематизировать применение BMF в работе клинициста, на реальных (смоделированных) примерах продемонстрировать правила его расчета и обосновать, что внедрение данного математического инструмента в медицинскую практику позволит уйти от субъективной интуитивной интерпретации результатов диагностики к объективной, количественной оценке, полностью соответствующей стандартам доказательной медицины.

Материал и методы

В основе метода BMF лежит концепция отношения правдоподобия (Likelihood Ratio). Математическая модель данного показателя выглядит следующим образом:

$$BMF = \frac{P(\text{данные}|H_1)}{P(\text{данные}|H_2)}$$

В этой формуле используются следующие переменные:

- H_1 – гипотеза о том, что у пациента есть искомое состояние (конкретная патология или носительство генетической мутации);
- H_2 – альтернативная гипотеза, утверждающая отсутствие данного состояния;
- $P(\text{"данные"}|H)$ – вероятность зафиксировать именно такие результаты исследования при условии, что проверяемая гипотеза истинна.

Важное уточнение: в данной работе под BMF понимается отношение правдоподобия для бинарных точечных гипотез, что является частным случаем классического байесовского фактора при отсутствии интегрирования по априорным распределениям параметров [1].

Если мы говорим о конкретных диагностических тестах, то базовую формулу удобно переписать через их классические операционные характеристики – чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Итоговый вид уравнения будет напрямую зависеть от того, какой именно результат показали данные:

1. Для положительного исхода теста (когда мы ищем подтверждение диагноза):

$$BMF^+ = \frac{Se}{1 - Sp}$$

2. Для отрицательного исхода теста (когда наша цель – исключить заболевание):

$$BMF^- = \frac{1 - Se}{Sp}$$

Важное уточнение: коэффициент BMF^- применяется в тех ситуациях, когда новые медицинские данные снижают изначальную вероятность патологии (наглядный разбор таких сценариев представлен ниже в примерах 4 и 6).

Клиническая интерпретация полученных значений BMF строится по простым правилам:

- $BMF > 1$ – новые данные говорят в пользу гипотезы H_1 , то есть расчетная вероятность болезни возрастает.
- $BMF = 1$ – проведенное исследование оказалось абсолютно неинформативным, исходный риск никак не изменился.
- $BMF < 1$ – полученные результаты опровергают гипотезу H_1 , то есть вероятность патологии падает.

Чтобы качественно оценить силу собранных доказательств, мы использовали верифицированную шкалу Джеффриса (Jeffreys). Все ключевые пороговые значения этой шкалы сведены в таблицу 1 [6].

Таблица 1. Шкала интерпретации байесовского множителя (по Джеффрису)

Table 1. BMF Interpretation Scale (according to Jeffreys)

Значение BMF	$\log_{10}(BMF)$	Интерпретация
0,33–1	–0,5...0	Едва стоит упоминания (против гипотезы)
0,1–0,33	–1,0...–0,5	Существенные доказательства против
0,03–0,1	–1,5...–1,0	Сильные доказательства против
0,01–0,03	–2,0...–1,5	Очень сильные доказательства против
<0,01	<...–2,0	Решающие доказательства против

Примечание: для $BMF < 1$ интерпретация симметрична относительно $\log_{10}(BMF)$; отрицательный логарифм указывает на силу исключения диагноза.

Расчет апостериорного риска

Если объединить коэффициент BMF с классическим байесовским выводом, мы получим удобный математический инструмент. Он позволяет мгновенно пересчитать индивидуальный риск болезни сразу после того, как врач увидит бланк с результатом анализа. Расчет выполняется по формуле [2]:

$$P_{\text{posterior}} = \frac{P_{\text{prior}} \times BMF}{1 + P_{\text{prior}}(BMF - 1)}$$

В данном уравнении переменная P_{prior} означает априорную вероятность (то есть риск, который мы оценивали до проведения теста), а переменная $P_{\text{posterior}}$ – апостериорную вероятность (итоговый скорректированный риск после получения результата).

Чтобы не тратить время на сложные математические вычисления вручную, в реальной практике врачу удобнее использовать номограмму Фагана (Fagan's nomogram). Это простой графический инструмент, по которому можно моментально определить итоговую апостериорную вероятность. Для этого достаточно знать лишь базовый априорный риск и высчитанное отношение правдоподобия [7].

Этическое заявление

Обращаем внимание на то, что все приведенные в этой работе клинические примеры представляют собой полностью обезличенные ситуационные задачи. Мы разработали их исключительно для наглядной демонстрации математической методологии. Данная публикация не требовала официального одобрения этического комитета, так как в ней полностью отсутствуют персональные или конфиденциальные данные реальных пациентов.

Для предварительного перевода аннотации на английский язык использовался инструмент генеративного искусственного интеллекта (ИИ) (DeepSeek). Окончательное редактирование терминологии, стилистики и смысловых акцентов выполнено авторами вручную. Ответствен-

ность за точность перевода и соответствие содержанию статьи несут авторы.

Результаты

Чтобы проверить, как метод BMF показывает себя на практике, мы протестировали его на шести смоделированных клинических ситуациях. Сценарии подбирались из абсолютно разных медицинских направлений: от пренатального скрининга и медицинской генетики до инфекционной патологии и классической терапии [8–13].

Пример 1. Скрининг синдрома Дауна во время беременности

Шаг 1. Исходные данные

Ситуация: беременная женщина 38 лет, априорная вероятность (риск до проведения теста) $P_{prior} = 0,5\% = 0,005$, лабораторный маркер: PAPP A (ассоциированный с беременностью плазменный протеин A) снижен до 0,3 MoM (Multiples of Median – кратность медиане).

Вероятности: вероятность снижения показателя при наличии синдрома Дауна (патология): $P_{данныеН1} \approx 0,85$, в норме (без патологии): $P_{данныеН2} \approx 0,04$

Шаг 2. Расчет BMF

$$BMF = P_{данныеН2} / P_{данныеН1} = 0,85 / 0,04 = 21,25$$

Шаг 3. Расчет апостериорной вероятности

Апостериорная вероятность ($P_{posterior}$) – это итоговый риск после учета результатов теста.

$$P_{posterior} = \frac{P_{prior} \times BMF}{1 + P_{prior}(BMF - 1)} = \frac{0,005 \times 21,25}{1 + 0,005 \times (21,25 - 1)} \approx 0,09647$$

или в процентах $\approx 9,6\%$

Шаг 4. Итоговые результаты и трактовка

Результаты: априорный риск – 0,5%; апостериорный риск – 9,6%; $BMF = 21,25$; $\log_{10}(BMF) \approx 1,33$.

Изменения: риск вырос с 0,5 до 9,6% – в 19,2 раза.

Трактовка по шкале Джеффриса, диапазон $\log_{10}(BMF)$ – 1–1,5; оценка: сильные доказательства в пользу наличия патологии.

Шаг 5. Клинические рекомендации

При таком уровне риска (9,6%) обычно рекомендует консультация врача-генетика для детального обсуждения результатов и вариантов дальнейших действий.

Пример 2. Генетическая диагностика (Наследственная гиперхолестеринемия)

Шаг 1. Исходные данные

Ситуация: мужчина 45 лет с отягощенным семейным анамнезом (наличие случаев ранней ишемической болезни сердца или гиперхолестеринемии у близких родственников), априорная вероятность (риск до проведения теста) $P_{prior} = 40\% = 0,4$. Данные генетического исследования: секвенирование выявило патогенный вариант в гене LDLR (рецептор липопротеинов низкой плотности). Мутации в этом гене – причина 85–90 % случаев семейной гиперхолестеринемии.

Вероятности: вероятность обнаружения такой мутации при наличии заболевания $P_{данныеН1} \approx 0,9$, у здорового человека $P_{данныеН2} \approx 0,01$.

Шаг 2. Расчет BMF

$$BMF = P_{данныеН1} / P_{данныеН2} = 0,9 / 0,01 = 90$$

Шаг 3. Расчет апостериорной вероятности

Апостериорная вероятность – это итоговый риск после учета результатов генетического теста

$$P_{posterior} = \frac{P_{prior} \times BMF}{1 + P_{prior}(BMF - 1)} = \frac{0,4 \times 90}{1 + 0,4 \times (90 - 1)} \approx 0,9836$$

или в процентах $\approx 98,4\%$.

Шаг 4. Итоговые результаты и трактовка

Результаты: априорный риск – 40%; апостериорный риск – $\approx 98\%$; $BMF = 90$; $\log_{10}(BMF) \approx 1,95$.

Изменения: риск вырос с 40 до 98% – в 2,45 раза.

Трактовка по шкале Джеффриса: диапазон $\log_{10}(BMF)$ – 1,5–2; оценка: очень сильные доказательства наличия наследственной гиперхолестеринемии.

Шаг 5. Клинические рекомендации

При таком уровне риска (98%) рекомендуются следующие действия: подтверждение диагноза (развернутый липидный профиль (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности, триглицериды); оценка сердечно-сосудистого риска и другие; обязательное семейное консультирование врачом-генетиком.

Пример 3. Экспресс-диагностика малярии

Шаг 1. Исходные данные

Ситуация: пациент с высокой лихорадкой, недавно вернувшийся из поездки по Африке (эндемичный регион по малярии), априорная вероятность (риск до проведения теста), $P_{prior} = 25\% = 0,25$. Клинические данные: высокая лихорадка – типичный симптом малярии, особенно на фоне недавнего пребывания в эндемичной зоне. Данные лабораторного исследования: при микроскопии мазка крови верифицированы плазмодии (возбудители малярии). Это «золотой стандарт» диагностики малярии.

Вероятности: вероятность обнаружения плазмодиев при наличии малярии

$P_{данныеН1} \approx 0,95$ (высокая чувствительность метода микроскопии при достаточной паразитемии); вероятность случайного обнаружения плазмодиев у здорового человека: $P_{данныеН2} \approx 0,001$ (крайне низкая вероятность ложноположительного результата при грамотном выполнении анализа).

Шаг 2. Расчет BMF

$$BMF = 0,95 / 0,001 = 950.$$

Шаг 3. Расчет апостериорной вероятности

Апостериорная вероятность – это итоговый риск после учета результатов генетического теста.

$$P_{posterior} = \frac{P_{prior} \times BMF}{1 + P_{prior}(BMF - 1)} = \frac{0,25 \times 950}{1 + 0,25 \times (950 - 1)} \approx 0,9969$$

или в процентах $\approx 99,7\%$. В условии указан результат «практически 100 %» – небольшое расхождение может быть связано с округлением промежуточных значений или уточненными оценками вероятностей $P_{данныеН1}$ и $P_{данныеН2}$.

Шаг 4. Итоговые результаты и трактовка

Результаты: априорный риск – 25%; апостериорный риск – $\approx 99,7\%$; $BMF = 950$; $\log_{10}(BMF) \approx 2,98$. Изменения: риск вырос с 25 до 99,7% – почти в 4 раза, трактовка по шкале Джеффриса, диапазон $\log_{10}(BMF)$: > 2 ; оценка: решающие доказательства наличия малярии.

Шаг 5. Клинические рекомендации

При таком уровне уверенности в диагнозе (99,7%) рекомендуются следующие действия: подтверждение вида плазмодия, оценка тяжести состояния, немедленное начало лечения, уведомление органов Роспотребнадзора о случае малярии.

Пример 4. Процедура снижения риска (Носительство гемофилии)**Шаг 1. Исходные данные**

Ситуация: женщина обратилась за генетической консультацией. Есть подозрение на носительство патогенной мутации (например, при X сцепленном или аутосомно рецессивном заболевании). Априорная вероятность (риск до учета новой информации) $P_{prior} = 50\% = 0,5$

Это может быть связано с: семейным анамнезом (наличие заболевания у близких родственников); результатами скрининга; принадлежностью к популяции с высокой частотой мутации.

Новые данные: в анамнезе – рождение здорового сына. Этот факт дает косвенную информацию о статусе носительства.

Шаг 2. Определение вероятностей для расчета BMF

Для расчета коэффициента Байеса (BMF) определим условные вероятности: $P_{данныеH1}$ – вероятность рождения здорового сына при условии, что женщина – носительница мутации; $P_{данныеH1} = 0,5$. Обоснование: если женщина – носительница (например, X сцепленной мутации), то каждый ее сын имеет 50% шанс унаследовать мутантный аллель (и заболеть) и 50% шанс получить нормальный аллель (и быть здоровым). $P_{данныеH2}$ – вероятность рождения здорового сына при условии, что женщина не является носительницей $P_{данныеH2} = 1$. Обоснование: если у женщины нет мутации, все ее сыновья гарантированно будут здоровы (при отсутствии новых мутаций).

Шаг 3. Расчет BMF

$$BMF = P_{данныеH1} / P_{данныеH2} = 0,5 / 1 = 0,5$$

Шаг 4. Расчет апостериорной вероятности

Апостериорная вероятность – это итоговый риск носительства после учета факта рождения здорового сына.

$$P_{posterior} = \frac{P_{prior} \times BMF}{1 + P_{prior}(BMF - 1)} = \frac{0,5 \times 0,5}{1 + 0,5 \times (0,5 - 1)} \approx 0,333$$

или в процентах $\approx 33,3\%$

Шаг 5. Итоговые результаты и трактовка

Результаты: априорный риск носительства – 50%; апостериорный риск носительства – 33,3%; $BMF = 0,5$; $\log_{10}(BMF) \approx -0,30$. Изменения: риск носительства снизился с 50 до 33,3% – на 16,7 п. п. или в 1,5 раза.

Трактовка по шкале Джеффриса: отрицательное значение $\log_{10}(BMF)$ указывает на то, что данные опровергают гипотезу H1; рождение здорового сына – аргумент в пользу того, что женщина не является носительницей мутации; снижение риска умеренное (не до минимальных

значений), так как рождение здорового сына не исключает носительства полностью.

Шаг 6. Клинические рекомендации

При таком уровне риска (33,3%) рекомендуется обязательная консультация врача-генетика.

Важное примечание: в данном специфическом случае мы берем за основу теоретическую менделевскую вероятность наследования (она равна 0,5 для X-сцепленного рецессивного признака). Это частный пример использования BMF при расчете генетических рисков, а не эмпирическая оценка работы медицинского теста. Подобные специфики требуют отдельного разбора на этапе медико-генетического консультирования.

Пример 5. Подозрение на болезнь Вильсона**Шаг 1. Исходные данные, ситуация**

Пациент 18 лет. Врач заподозрил болезнь Вильсона по клинической симптоматике (возможные проявления: неврологические симптомы, поражение печени, кольцо Кайзера – Флейшера на роговице). Априорная вероятность (риск до проведения биохимического теста) $P_{prior} = 30\% = 0,3$. Клинические данные: неспецифические симптомы, позволяющие заподозрить заболевание (например, тремор, дистония, изменения поведения, гепатомегалия). Лабораторные данные: уровень церулоплазмينا снижен до 10 мг/дл. Норма: 20–40 мг/дл. Снижение – характерный признак болезни Вильсона (нарушение транспорта меди). Вероятности: вероятность снижения церулоплазмينا до 10 мг/дл при наличии болезни Вильсона (гипотеза H1) $P_{данныеH1} \approx 0,9$ (высокая чувствительность маркера при развернутой форме заболевания); вероятность такого же снижения при отсутствии болезни Вильсона (гипотеза H2) $P_{данныеH2} \approx 0,05$ (может наблюдаться при других состояниях: нефротический синдром, тяжелые поражения печени, мальабсорбция, дефицит белка в питании).

Шаг 2. Расчет BMF

$$BMF = P_{данныеH1} / P_{данныеH2} = 0,9 / 0,05 = 18$$

Шаг 3. Расчет апостериорной вероятности

Апостериорная вероятность – итоговый риск после учета результата биохимического анализа.

$$P_{posterior} = \frac{P_{prior} \times BMF}{1 + P_{prior}(BMF - 1)} = \frac{0,3 \times 18}{1 + 0,3 \times (18 - 1)} \approx 0,8852$$

или в процентах $\approx 88,5\%$

Шаг 4. Итоговые результаты и трактовка

Результаты: априорный риск – 30%; апостериорный риск – $\approx 88,5\%$; $BMF = 18$; $\log_{10}(BMF) \approx 1,26$. Изменения: риск вырос с 30 до 88,5% – почти в 3 раза. Трактовка по шкале Джеффриса: диапазон $\log_{10}(BMF)$ – 1–1,5; оценка: сильные доказательства наличия болезни Вильсона; данные существенно повышают уверенность в диагнозе, но не являются абсолютным подтверждением.

Шаг 5. Клинические рекомендации

При таком уровне риска (84,2–88,5%) рекомендуется дообследование для подтверждения диагноза: генетическое тестирование (поиск мутаций в гене ATP7B (подтверждает диагноз на молекулярном уровне), оценка степени поражения органов.

Пример 6. Дифференциальная диагностика и исключение целиакии

Шаг 1. Исходные данные, ситуация

Ребенок с выраженной задержкой физического развития. Есть основания подозревать целиакию (глютеновую энтеропатию), которая может приводить к синдрому мальабсорбции и отставанию в росте и весе. Априорная вероятность (риск до проведения лабораторного теста) $P_{prior} = 20\% = 0,2$. Клинические данные: задержка физического развития – неспецифический симптом, который может быть вызван множеством причин, в том числе целиакией. Другие возможные проявления: хроническая диарея, анемия, дефицит витаминов/минералов. Лабораторные данные: отрицательный тест на антитела к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG, чаще всего класса IgA). Это один из основных скрининговых тестов при подозрении на целиакию.

Шаг 2. Определение вероятностей для расчета BMF

Для расчета коэффициента Байеса (BMF) определим условные вероятности: $P_{данныеH1}$ – вероятность отрицательного теста на антитела к тканевой трансглутаминазе при наличии целиакии (гипотеза H1): $P_{данныеH1} \approx 0,1$. Тест обладает высокой чувствительностью, но не 100%. Ложноотрицательные результаты возможны: при селективном дефиците IgA (антитела класса IgA не вырабатываются); из-за технических погрешностей при проведении теста; на ранних стадиях заболевания или при ограниченном употреблении глютена. $P_{данныеH2}$ – вероятность отрицательного теста при отсутствии целиакии (гипотеза H2), $P_{данныеH2} \approx 0,99$. Тест обладает высокой специфичностью. Ложноположительные результаты редки, поэтому у здорового ребенка тест почти всегда будет отрицательным.

Шаг 3. Расчет BMF

$$BMF = P_{данныеH1} / P_{данныеH2} = 0,1 / 0,99 \approx 0,101$$

Шаг 4. Расчет апостериорной вероятности

Апостериорная вероятность – итоговый риск целиакии после учета отрицательного результата теста.

$$P_{posterior} = \frac{P_{prior} \times BMF}{1 + P_{prior}(BMF - 1)} = \frac{0,2 \times 0,101}{1 + 0,2 \times (0,101 - 1)} \approx 0,0246$$

или в процентах $\approx 2,5\%$

Шаг 5. Итоговые результаты и трактовка

Результаты: априорный риск целиакии – 20%; апостериорный риск целиакии – $\approx 2,5\%$ (в условии – 2,1%); BMF – $\approx 0,101$; $\log_{10}(BMF) \approx -0,996$. Изменения: риск снизился с 20 до 2,5% – на 17,5 п. п. или примерно в 8 раз. Трактовка по шкале Джеффриса: отрицательное значе-

ние $\log_{10}(BMF)$ указывает на то, что данные опровергают гипотезу H1; диапазон $\log_{10}(BMF)$: –1 до –0,5 соответствует сильному исключению диагноза; отрицательный тест на anti-tTG существенно снижает вероятность целиакии.

Шаг 6. Клинические рекомендации

При таком уровне риска (2,1–2,5%) рекомендуется поиск других причин задержки развития.

Наши анализы наглядно подтвердили, что на итоговую величину множителя BMF напрямую влияет целый комплекс параметров (все они подробно систематизированы в таблице 2).

Сюда вносят вклад:

1. Чувствительность метода: чем она выше, тем весомее будет показатель BMF при положительном исходе.
2. Специфичность теста: рост этого параметра прямо пропорционально увеличивает BMF.
3. Распространенность признака в популяции: редкие симптомы и маркеры всегда дают высокий коэффициент.
4. Патогномоничность: строго специфичные маркеры (такие как филадельфийская хромосома) выводят BMF далеко за пределы 100.
5. Качество исходных данных: любые технические ошибки или лабораторные артефакты мгновенно искажают итоговый BMF, снижая его надежность.

Обсуждение

Преимущества внедрения BMF

Использование BMF в практическом здравоохранении дает врачу массу преимуществ, если сравнивать его с привычными, но устаревшими подходами. Главный плюс метода – его абсолютная объективность. На этапе расчета чистой силы теста показатель BMF никак не связан с априорной вероятностью, поскольку он отражает внутренние свойства самого диагностического метода. Кроме того, этот инструмент полностью универсален. Его можно успешно применять к любым типам медицинских данных: от классических лабораторных анализов до специфических симптомов или сложных инструментальных обследований. Единая шкала измерения позволяет стандартизировать диагностику и наглядно сопоставлять информативность принципиально разных тестов между собой.

Здесь важно четко разграничить сферы применения BMF и традиционного ROC-анализа [5, 14]. Построение ROC-кривых и расчет площади под ними (AUC) служат для глобальной оценки разделяющей способности теста. Они как бы усредняют его эффективность по всем возможным пороговым значениям отсечки. В отличие от этого BMF работает точно: он измеряет силу дока-

Таблица 2. Сводные данные по клиническим примерам

Table 2. Summary of clinical cases

Пример	Заболевание	Априорный риск	BMF	Апостериорный риск	Интерпретация
1	Синдром Дауна	0,5%	21,25	9,6%	Сильные доказательства
2	Гиперхолестеринемия	40%	90	97,8%	Очень сильные доказательства
3	Малярия	25%	950	~100%	Решающие доказательства
4	Гемофилия (носительство)	50%	0,5	33,3%	Снижение риска
5	Болезнь Вильсона	30%	18	84,2%	Сильные доказательства
6	Целиакия	20%	0,101	2,1%	Сильное исключение

зательств для одного конкретного результата, который прямо сейчас находится в руках у специалиста. Именно поэтому BMF гораздо удобнее использовать непосредственно у постели больного (point-of-care) для принятия оперативных решений, в то время как ROC-анализ остается методом валидации тест-систем на этапе их создания или проверки.

Прозрачность BMF позволяет врачу видеть конкретный цифровой эквивалент силы полученных улик. Это эффективно защищает специалиста от ловушек мышления и когнитивных искажений. В перспективе метод можно легко интегрировать в современные ИИ-платформы, где BMF может стать математическим ядром для медицинских систем поддержки принятия клинических решений [15–17].

Научная новизна

В отличие от традиционного использования отношения правдоподобия в эпидемиологических исследованиях предложенный подход включает: (1) практический алгоритм расчета апостериорного риска с использованием шкалы Джеффриса для интерпретации; (2) демонстрацию зависимости клинической значимости BMF от априорной вероятности; (3) готовую к внедрению систему поддержки принятия врачебных решений, снижающую когнитивные искажения.

Ограничения метода

Безусловно, у BMF есть и свои ограничения, о которых практикующему врачу забывать нельзя. Прежде всего, инструмент критически зависит от качества входящей информации. Если исходные оценки чувствительности или специфичности теста были неточными, итоговый результат окажется искаженным. Также остро стоит проблема калибровки вероятностей в изолированных популяциях. Операционные параметры одного и того же теста могут заметно сдвигаться в зависимости от этнической группы пациентов или стадии развития патологического процесса, что напрямую бьет по точности BMF [18].

Классическая формула априори предполагает, что все проводимые тесты независимы друг от друга. На практике это правило соблюдается далеко не всегда – достаточно вспомнить коррелирующие между собой биохимические маркеры. Метод может пробуксовывать и при диагностике орфанных (редких) заболеваний. Если стартовый априорный риск критически мал, то даже очень высокий коэффициент BMF на выходе может не дать клинически значимого апостериорного риска. Наконец, нельзя сбрасывать со счетов коморбидность, ведь сопутствующие болезни пациента способны сильно урезать специфичность теста. Резюмируя, можно сказать, что внедрение метода требует от медицинского персонала определенной квалификации и базового понимания основ биостатистики [2, 19].

Практические рекомендации по внедрению

Чтобы эффективно использовать BMF на рабочем месте, врачу стоит придерживаться простого пошагового алгоритма:

1. Сначала на основе эпидемиологических данных, собранного анамнеза и жалоб пациента определяется стартовая априорная вероятность патологии.

2. Далее выбирается диагностический тест, а его чувствительность и специфичность берутся из актуальных метаанализов, после чего рассчитывается BMF [8–

13].

3. Полученное число сопоставляется со шкалой Джеффриса для оценки силы аргумента.

4. В финале рассчитывается итоговый апостериорный риск (по формуле Байеса или через номограмму Фагана) [7].

Если клиническая ситуация сложная, эти шаги повторяются для других исследований. Комбинирование нескольких независимых тестов с высокими показателями BMF обеспечивает максимальную точность. Например, если после первого теста с $BMF=10$ апостериорный риск составил 50%, то второй независимый тест с $BMF=10$ повысит итоговую вероятность уже до 91% (при условии отсутствия корреляции между тестами). Чтобы облегчить врачам рутинную работу, этот алгоритм логично интегрировать в электронные медицинские карты для автоматического расчета при вводе результатов, либо использовать мобильные приложения и специализированные онлайн-калькуляторы.

Заключение

Инструмент BMF – это эффективный и надежный способ количественной оценки силы любых диагностических тестов. Он позволяет перевести процесс постановки диагноза из плоскости интуитивных догадок в сферу точных математических расчетов, что полностью отвечает жестким требованиям современной доказательной медицины [1, 3, 15].

Ключевые выводы нашей работы можно сформулировать так:

- Значения $BMF > 1$ работают на подтверждение диагноза, а $BMF < 1$ – на его исключение.
- Сила итогового эффекта всегда жестко привязана к априорному риску. Один и тот же тест может иметь высокую диагностическую ценность при среднем уровне априорного риска, но оказаться малоинформативным при крайне низкой исходной вероятности заболевания.
- Максимальную точность дает именно последовательное комбинирование нескольких тестов с высоким BMF.

Внедрение BMF в ежедневную практику поликлиник и стационаров заметно повысит качество диагностики, застрахует врачей от когнитивных ошибок и улучшит исходы для пациентов. Особенно это актуально для запутанных клинических случаев, когда результаты стандартных обследований выглядят противоречиво или неоднозначно.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы использовали генеративные технологии искусственного интеллекта только для перевода аннотации на английский язык

Литература / References

1. Kass R.E., Raftery A.E. Bayes Factors. *Journal of the American Statistical Association*. 1995;90(430):773–795. DOI: [10.1080/01621459.1995.10476572](https://doi.org/10.1080/01621459.1995.10476572)
2. Westbury C.F. Bayes' Rule for Clinicians: An Introduction. *Front. Psychology*. 2010;1:192. DOI: [10.3389/fpsyg.2010.00192](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2010.00192)
3. Sackett D.L., Strauss S.E., Richardson W.S., et al. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM (Book with CD-ROM). 2nd ed. Churchill Livingstone; 2000:261. ISBN: 9780443062407.
4. Haynes R.B., Sackett D.L., Guyatt G.H., Tugwell P. Clinical Epidemiology: How to Do Clinical Practice Research. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2006:496. ISBN: 0781745241
5. Bossuyt P.M., Reitsma J.B., Bruns D.E., et al. STARD Group. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 2015;351:h5527. DOI: [10.1136/bmj.h5527](https://doi.org/10.1136/bmj.h5527)

6. Jeffreys H. The Theory of Probability. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1998:470. ISBN:10-0198503687
7. Fagan T.J. Letter: Nomogram for Bayes's theorem. *N. Engl. J. Med.* 1975;293(5):257. DOI: [10.1056/NEJM197507312930513](https://doi.org/10.1056/NEJM197507312930513)
8. Morris J.K., Wald N.J., Watt H.C. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat. Diagn.* 1999;19(2):142–145. DOI: [10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199902\)19:2<142::AID-PD486>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199902)19:2<142::AID-PD486>3.0.CO;2-7)
9. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2013;34(45):3478–90a. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2020;41(47):4517. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa166](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa166). DOI: [10.1093/eurheartj/eha166](https://doi.org/10.1093/eurheartj/eha166)
10. World Health Organization. WHO Malaria Microscopy Guidelines. Geneva: WHO; 2022. URL: <https://www.who.int/activities/diagnostic-testing-for-malaria> (06.07.2026).
11. Reardon W. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. *J. Med. Genet.* 2002;39(6):454. DOI: [10.1136/jmg.39.6.454-a](https://doi.org/10.1136/jmg.39.6.454-a)
12. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J. Hepatol.* 2012;56(3):671–685. DOI: [10.1016/j.jhep.2011.11.007](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007)
13. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I., et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020;70(1):141–156. DOI: [10.1097/MPG.0000000000002497](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497) EDN: FTUBXF
14. Zhou X.H., Obuchowski N.A., McClish D.K. Statistical Methods in Diagnostic Medicine. 2nd ed. Wiley; 2011:592. ISBN: 978-0-470-18314-4. DOI: [10.1002/9780470906514](https://doi.org/10.1002/9780470906514) EDN: WPXBVH
15. Ly A., Stefan A., van Doorn J., et al. The Bayesian Methodology of Sir Harold Jeffreys as a Practical Alternative to the P Value Hypothesis Test. *Comput. Brain Behav.* 3. 2020;3(2):153–161. DOI: [10.1007/s42113-019-00070-x](https://doi.org/10.1007/s42113-019-00070-x) EDN: QMFKBM
16. Sutton R.T., Pincock D., Baumgart D.C., et al. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit. Med.* 2020 Feb 6;3:17. DOI: [10.1038/s41746-020-0221-y](https://doi.org/10.1038/s41746-020-0221-y) EDN: RNFXIL
17. Кобринский Б.А., Благодосклон Н.А. Система искусственного интеллекта для диагностики редких заболеваний: принципы построения и результаты клинической апробации. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2025;40(2):218–225 DOI: [10.29001/2073-8552-2025-2706](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2706) EDN: WZTSAO
18. Kobrinskii B.A., Blagosklonov N.A. Artificial Intelligence System for Diagnosing Rare Diseases: Design Principles and Clinical Validation Results. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2025;40(2):218–225 (In Russ.) DOI: [10.29001/2073-8552-2025-2706](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2706) EDN: WZTSAO
19. Pepe M.S. The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction. Oxford University Press; 2003:302. ISBN: 9780198565826
20. Bayarri M.J., Berger J.O., Forte A., García-Donato G. Criteria for Bayesian model choice with application to variable selection. *The Annals of Statistics.* 2012;40(3):1550–1577. DOI: [10.1214/12-AOS1013](https://doi.org/10.1214/12-AOS1013)

Информация о вкладе авторов

Нурбаев С.Д., Почешкова Э.А. предложили концепцию исследования, сформулировали ключевые цели и задачи и способствовали их развитию, разработали дизайн методологии; Алексеенко Г.С., Мартыненко М.Н. провели сбор данных, их интерпретацию, а также математический (статистический) анализ и синтез; Сапсай Е.В., Лашевич П.Д. осуществили сбор клинических данных и их интерпретацию. Все авторы участвовали в написании первоначального варианта рукописи, одобрили финальную версию статьи перед публикацией и выражают согласие нести ответственность за все аспекты работы, включая надлежащую проверку и разрешение любых вопросов, связанных с ее точностью или добросовестностью.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Нурбаев Серик Долдашевич, д-р биол. наук, профессор, научный консультант, ТОО «Altai Honey», Алтай, Казахстан, e-mail: sdnurbayev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3942-9683>.

Почешкова Эльвира Аслановна, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и медицинских технологий, КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия; главный научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики человека, ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия, e-mail: epocheshkhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8991-7194>.

Алексеенко Георгий Сергеевич, студент лечебного факультета, КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия, e-mail: epocheshkhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4559-2981>.

Мартыненко Максим Николаевич, ассистент кафедры биологии и медицинских технологий, КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия, e-mail: epocheshkhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7035-0394>.

Сапсай Елена Викторовна, д-р биол. наук, доцент кафедры биологии и медицинских технологий, КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1193-4867>.

Лашевич Полина Дмитриевна, ассистент кафедры биологии и медицинских технологий, КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия, e-mail: epocheshkhova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-5987-9376>.

Поступила 28.05.2026;
рецензия получена 31.05.2026;
принята к публикации 03.06.2026.

Information on author contributions

Nurbayev S.D. and Pocheshkhova E.A. conceptualized the study, defined the goals, and designed the methodology; Alekseenko G.S. and Martynenko M.N. collected and interpreted the data, and performed the statistical analysis; Sapsay E.V. and Lashevich P.D. collected and interpreted the clinical data. All authors contributed to drafting the manuscript, revised it critically, approved the final version, and agree to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Serik D. Nurbayev, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Scientific Consultant, Altai Honey LLP, Kazakhstan, e-mail: sdnurbayev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3942-9683>.

Elvira A. Pocheshkhova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Biology and Medical Technologies, KSMU, Krasnodar; Chief Research Scientist, Laboratory of Human Population Genetics, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, e-mail: epocheshkhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8991-7194>.

Georgiy S. Alekseenko, Student, KSMU, Krasnodar, Russia, e-mail: epocheshkhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4559-2981>.

Maxim N. Martynenko, Assistant, Department of Biology and Medical Technologies, KSMU, Krasnodar, Russia, e-mail: epocheshkhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7035-0394>.

Elena V. Sapsay, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Biology and Medical Technologies, KSMU, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1193-4867>.

Polina D. Lashevich, Assistant, Department of Biology and Medical Technologies, KSMU, Krasnodar, Russia, e-mail: epocheshkhova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-5987-9376>.

Received 28.05.2026;
review received 31.05.2026;
accepted for publication 03.06.2026.

Возможности применения речевых биомаркеров для дистанционного скрининга бронхиальной астмы

Гаранин А.А.¹, Конюхов В.Н.^{1,2}, Колсанов А.В.¹, Виктор Н.Н.³

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (СамГМУ Минздрава России), 443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89

² ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» (Самарский университет им. Королева), 443086, Российская Федерация, Самара, Московское шоссе, 34

³ ГБУЗ СО «Городская больница № 4», 443056, Российская Федерация, Самара, ул. Мичурина, 125

Аннотация

Введение. Бронхиальная астма (БА) является одной из основных проблем здравоохранения. Поэтому поиск объективных, не требующих усилий от пациента и специального оборудования способов контроля БА остается актуальной задачей. Стандартный подход контроля над симптомами БА носит эпизодический и ретроспективный характер, не позволяя своевременно выявлять признаки ухудшения состояния пациентов. В данной статье мы демонстрируем возможности анализа голосовых биомаркеров для дистанционного скрининга БА.

Цель работы: определить акустические параметры речи, статистически значимо различающиеся у пациентов с БА и у практически здоровых лиц.

Материал и методы. Данными для анализа послужили записи голоса 38 мужчин (группа 1.1) и 60 женщин (группа 1.2) с БА, а также записи голоса практически здоровых 57 мужчин (группа 2.1) и 106 женщин (группа 2.2). Для акустического анализа использовалась программа Praat v 6.4.35, с помощью которой вычислялись спектральные и временные признаки, и язык программирования Python v 3.11.4, с помощью которого рассчитывались параметры частоты основного тона. Классификация и тестирование проводились на всех входных признаках для пяти классификаторов (Logistic Regression, RandomForest, SVM_RBF, MLP, XGBoost).

Результаты. Наиболее информативными признаками для бинарной классификации БА–здоровые являются mfcc_01_mean, mfcc_10_mean, shimmer local для мужчин и mfcc_01_mean, pitch_mean, approxEntropy для женщин. Принадлежность ведущих признаков к трем разным группам параметров подтверждает многомерный характер изменений голоса при БА. Параметры речи имеют половую специфичность при БА, что обуславливает необходимость построения отдельных классификаторов для мужчин и женщин. Более строгая валидация с использованием схемы LOPO и алгоритма классификации RandomForest подтвердила высокую обобщающую способность моделей. Для мужчин F1 = 0,84 [0,75; 0,91] и для женщин F1 = 0,94 [0,90; 0,98] при AUC ROC 0,92 и 0,96 соответственно. При использовании только трех наиболее информативных признаков модель RandomForest в схеме LOPO достигла F1-меры 0,89 [0,82; 0,94] у женщин и 0,77 [0,68; 0,85] у мужчин. Shuffle-тест показал, что результаты классификации не являются случайными как у мужчин, так и у женщин. Разница по F1-мере между исходной моделью и после случайного перемешивания меток классов составил 0,24 у мужчин и 0,47 у женщин.

Выводы. Параметры речи пациентов с БА и здоровых лиц статистически значимо отличаются по временным, спектральным и нелинейным признакам. Степень и характер различий имеют половую специфичность, что требует отдельного анализа для мужчин и женщин. Полученные результаты подтверждают применимость анализа речевого сигнала как инструмента для дистанционного скрининга БА.

Ключевые слова:	бронхиальная астма; речевой сигнал; акустические параметры; бинарный классификатор; дистанционный скрининг; телемедицина; голосовые биомаркеры.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	исследование было одобрено этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета (протокол № 300 от 25.02.2025 г.) для проведения исследований с участием людей. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Гаранин А.А., Конюхов В.Н., Колсанов А.В., Виктор Н.Н. Возможности применения речевых биомаркеров для дистанционного скрининга бронхиальной астмы. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):205–213. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-205-213

Possibilities of using speech biomarkers for remote screening of bronchial asthma

Garanin A.A.¹, Konyukhov V.N.^{1, 2}, Kolsanov A.V.¹, Viktor N.N.³

¹ Samara State Medical University (SSMU), 89, Chapayevskaya Str., Samara, 443099, Russian Federation

² Samara National Research University named after Academician S.P. Korolev (Samara University), 34, Moskovskoe shosse, Samara, 443086, Russian Federation

³ City Hospital No. 4, 125, Michurina Str., Samara, 443056, Russian Federation

Abstract

Introduction. Bronchial asthma (BA) remains one of the main health problems. Therefore, the search for objective, effortless methods of ASTHMA control from the patient and special equipment remains an urgent task. The standard approach to controlling asthma symptoms is episodic and retrospective, preventing timely detection of signs of deterioration in patients. In this article, we identify the possibilities of analyzing voice biomarkers for remote screening of asthma.

Aim: To identify acoustic parameters of speech those differ statistically significantly in patients with bronchial asthma and practically healthy individuals.

Material and Methods. The data for the analysis were voice recordings of 38 men (group 1.1) and 60 women (group 1.2) with bronchial asthma, as well as voice recordings of control groups of 57 healthy men (group 2.1) and 106 women (group 2.2). The acoustic analysis was performed using the Praat v 6.4.35 program, which was used to calculate spectral and temporal features, and Python v.3.11.4, which was used to calculate the parameters of the randomness and complexity of the pitch frequency. Acoustic and prosodic parameters of speech were calculated. Classification and testing were performed on all input attributes for five classifiers (LogisticRegression, randomForest, SVM_RBF, MLP, XGBoost).

Results. The most informative features for the binary classification of healthy individuals are mfcc_01_mean, mfcc_10_mean, shimmer local for men and mfcc_01_mean, pitch_mean, approximantropy for women. The affiliation of the leading features to three different groups of parameters confirms the multidimensional nature of voice changes in asthma. Speech parameters have gender specificity in bronchial asthma, which necessitates the construction of separate classifiers for men and women. More rigorous validation using the LOPO scheme and the randomForest classification algorithm confirmed the high generalizing ability of the models. For men, $F1 = 0.84 [0.75; 0.91]$ and for women, $F1 = 0.94 [0.90; 0.98]$ with an AUC ROC of 0.92 and 0.96, respectively. Using only the three most informative features, the randomForest model in the LOPO scheme achieved an F1 measure of 0.89 [0.82; 0.94] for women and 0.77 [0.68; 0.85] for men. The shuffle test showed that the classification results are not random for both men and women. The difference in the F1 measure between the initial model and after random mixing of class labels was 0.24 for men and 0.47 for women.

Conclusions. The speech parameters of patients with bronchial asthma significantly differ from healthy individuals in temporal, spectral, and nonlinear features. The degree and nature of the differences are sex-specific, which requires separate analysis for men and women. In women, the changes cover a wider range of parameters, which is consistent with the greater severity of asthma caused by anatomical, hormonal and immunological factors. The results obtained confirm the applicability of voice analysis of free speech as a tool for passive monitoring of bronchial asthma.

Keywords:	bronchial asthma; speech signal; acoustic parameters; binary classifier; remote screening; telemedicine; speech biomarkers.
Funding:	the research was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	the study was approved by the Ethics Committee of Samara State Medical University (Protocol No. 300, approval date 02/25/2025) for conducting research involving humans. Informed consent was obtained from all patients.
For citation:	Garanin A.A., Konyukhov V.N., Kolsanov A.V., Viktor N.N. Possibilities of using speech biomarkers for remote screening of bronchial asthma. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):205–213. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-205-213

Введение

Динамический скрининг пациентов с бронхиальной астмой (БА) необходим для выявления ранних признаков заболевания и предотвращения его прогрессии. В статье [1] показано, что увеличение среднесуточных колебаний пиковой скорости выдоха (ПСВ) больше чем на 30% или

снижение лучшего индивидуального показателя более чем на 20% свидетельствуют об ухудшении контроля БА и повышении риска обострений. Другие исследователи [2] отмечают, что пациенты, практикующие самоконтроль в сочетании с использованием письменного плана и регулярным медицинским осмотром, значительно реже попа-

дают в больницу и обращаются в отделения неотложной помощи. Однако в той же работе утверждается, что наилучший способ скрининга и мониторинга астмы остается нерешенной проблемой в первичном звене здравоохранения из-за большой нагрузки на медицинский персонал. Кроме того, исследователи подчеркивают статичность оценки состояния больных БА медицинскими работниками в определенный момент времени; пациенты могут не распознавать ранние признаки заболевания и его обострения, и такая ситуация приводит к задержкам консультации, диагностики и лечения [3]. В свою очередь, известно, что непрерывный скрининг хронических инфекционных заболеваний, в частности БА, имеет потенциальные преимущества перед эпизодическими посещениями медицинских учреждений и позволяет добиться лучших исходов, а также сэкономить значительные ресурсы [4].

Другими недостатками стандартного скрининга БА с помощью пикфлоуметров и симптомных опросников являются зависимость от усилий и низкой вовлеченности пациентов, недостаточная точность и ненадежность данных, запоздалое распознавание обострений. Antalfy T. et al. (2020) приводят данные о том, что около 9% больных соблюдают рекомендации по мониторингу ПСВ, а фальсификация дневников ПСВ достигает 60% [5]. Другая группа исследователей [6] указывает на не всегда надежное и точное измерение ПСВ. Например, неоптимальные усилия могут привести к заниженным значениям ПСВ, ожирение и мышечная слабость снижают ПСВ без ограничения воздушного потока, у пациентов с тяжелой астмой измерение ПСВ может недооценивать степень ограниченности воздушного потока. В работе Larsen E., et al. предполагается, что причиной обострения БА, помимо усилий пациента, может являться ретроспективность мониторинга на базе пикфлоуromетрии и опросников [7]. В этой статье предложен интегральный респираторно-реагирующий голосовой маркер, анализирующий длительный звук «а», записанный на смартфон, для мониторинга БА и продемонстрирована его эффективность.

В России проведены исследования, посвященные скринингу и мониторингу БА, показавшие свою результативность. Исследования Постниковой Л.Б. и соавт. (2024) подтвердили высокую эффективность двух скрининговых опросников [8]. В работе Бабанова С.А. и соавт. (2025) рассматриваются более сложные подходы к прогнозированию профессиональной БА на основе клинических, иммунологических и молекулярно-генетических маркеров, например, полиморфизма гена TSLP [9]. Однако эти подходы требуют либо временных затрат врача, либо финансовых вложений на проведение рутинных исследований.

Динамический мониторинг БА критически важен для предотвращения обострений и улучшения исходов; он устраняет недостатки, которыми страдают традиционные методы контроля. Стандартный подход носит эпизодический и ретроспективный характер, не позволяя своевременно выявлять признаки ухудшения состояния. Пассивный дистанционный мониторинг на основе голосовых биомаркеров с помощью смартфона устраняет эти недостатки, органично встраиваясь в системы телемедицины.

Поиск объективных, не требующих усилий от пациента и специального оборудования способов выявления и контроля БА остается актуальной задачей. В свою очередь, голосовые биомаркеры, регистрируемые с помощью смартфона, удовлетворяют этим условиям, отража-

ют состояние дыхательных путей и голосового аппарата, а также могут служить основой для построения классификационных моделей, пригодных для интеграции в системы телемедицины.

Цель работы: выявить акустические параметры речи, статистически значимо различающиеся у пациентов с БА и у практически здоровых лиц.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе двух медицинских учреждений Самарской области: клиники ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и ГБУЗ СО «ГБ № 4».

Исходными данными для анализа послужили записи голоса 38 мужчин с БА (группа 1.1), средний возраст – $51,2 \pm 4,3$ года, 60 женщин (группа 1.2), средний возраст – $49,4 \pm 4,9$ года, а также записи голоса контрольных групп из практически здоровых 57 мужчин (группа 2.1), средний возраст – $25,1 \pm 3,4$ года и 106 женщин (группа 2.2), средний возраст – $23,4 \pm 2,8$ года. Все обследуемые являлись носителями русского языка, для которых он является родным. Диагноз «Бронхиальная астма» был установлен лечащим врачом ранее в соответствии с клиническими рекомендациями (2024).

Все пациенты находились в состоянии ремиссии БА, для обследования приглашались в медицинскую организацию по месту прикрепления к врачу общей практики или участковому терапевту. Практически здоровые лица были отобраны из числа прикрепленного населения после проведения диспансеризации и исключения заболеваний, способных повлиять на результаты исследования.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст пациентов обоих полов старше 18 лет.
 2. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании и согласие на обработку персональных данных.
 3. Установленный диагноз «Бронхиальная астма».
- Процедура информирования проводилась при очном контакте врача-исследователя с пациентом, по итогам которого последний подписывал письменное согласие.

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Обострение БА.
2. Вероятные альтернативные заболевания, которые могут имитировать симптомы БА у пациента (хроническая обструктивная болезнь легких; хроническая сердечная недостаточность в периоде декомпенсации; первичная легочная гипертензия; тромбоэмболия легочной артерии).
3. Острые и хронические инфекционные и неинфекционные заболевания, способные повлиять на формирование речевого сигнала (сахарный диабет [E10–E11], острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей [J00–J06], пневмонии [J18], заболевания верхних дыхательных путей [J30–J39], выраженная артериальная гипертензия [I10–I15]).
4. Злокачественные новообразования, другие заболевания/отклонения или угрожающие жизни состояния, которые могут помешать участнику завершить исследование.
5. Злоупотребление алкоголем, наркотиками, табакокурение, психическое расстройство.
6. Беременность и лактация.
7. Отказ пациента подписать письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Регистрация речевого сигнала во всех группах проводилась при помощи пользовательских устройств – смартфонов различных типов. Все файлы были записаны в естественных условиях в формате wav. С этой целью обследуемые находились в положении сидя в изолированном помещении без посторонних внешних шумов и голосов других людей. Врач-исследователь удерживал смартфон на расстоянии 5 см ото рта обследуемого. Все респонденты зачитывали один и тот же фонетически представительный текст, в котором частотное распределение фонетических единиц (фонем, аллофонов, слогов) соответствует общезыковому распределению, полученному при статистическом анализе большого текстового корпуса и позволяющему провести полноценный акустический анализ речевого сигнала. Регистрация голоса проводилась в первой половине дня не ранее чем через 2 ч после приема пищи.

Отношение гармоник к шуму (HNR) для всех записей превышало 10 дБ. Частота дискретизации составила 48 кГц, средняя длительность записи – 60 с.

Предобработка включала в себя фильтрацию в полосе 50–5000 Гц, снижение частоты дискретизации до значения худшей модели смартфона (22 кГц) и нормализацию мел-частотных кепстральных коэффициентов.

Для акустического анализа использовалась программа Praat v 6.4.35, с помощью которой вычислялись спектральные и временные признаки. Кроме того, дополнительно в Python v 3.11.4 с помощью библиотек нелинейного анализа временных рядов антропу иolds определялись параметры хаотичности и сложности частоты основного тона (ЧОТ).

В спектральной области были рассчитаны следующие акустические параметры речи: значение частоты и ширины первых 4 формант (f_n и b_n , где $n=1-4$), среднее значение первых 13 мел-частотных кепстральных коэффициентов ($mfcc\_n\_mean$, где $n=1-13$). Во временной области были определены среднее, медиана и стандартное отклонение ЧОТ (Pitch_mean, Pitch_median, Pitch_std, Гц), средний абсолютный наклон ЧОТ (Mean_abs_slope), локальные джиттер и шиммер (Jitter_local, Shimmer_local, %), отношение гармоник/шум (HNR, дБ), а также параметрические и непараметрические коэффициенты эксцесса (kurtosis, moors_kurtosis) и коэффициенты асимметрии (skewness, bowley_skew) ЧОТ. Для оценки хаотичности и сложности ЧОТ были рассчитаны энтропии (SampleEntropy, ApproxEntropy, PermutationEntropy, SpectralEntropy, SVD_Entropy), фрактальные размерности (PetrosianFD, KatzFD, HiguchiFD), мобильность и сложность Хьорта (Hjorth_Mobility, Hjorth_Complexity), показатель Херста (DFA), сложность Колмогорова по алгоритму Лемпеля – Зива (LZIV).

Для исследования возможности бинарной классификации (БА–здоровые) выполнена аугментация данных посредством случайного деления исходных записей на 10 фрагментов длительностью 20 с. Классификация и тестирование осуществлялись на всех входных признаках для пяти классификаторов (LogisticRegression, RandomForest, SVM_RBF, MLP, XGBoost). Деление на обучающую и тестовую выборки проводилось в пропорции 80/20 – 760 фрагментов для мужчин и 1 330 для женщин в обучающей выборке, 190 фрагментов для мужчин и 330 для женщин в тестовой выборке. Фрагменты использовались только для классификатора.

Для дополнительной и более строгой оценки обоб-

щающей способности моделей была применена схема валидации Leave-One-Patient-Out (LOPO), при которой на каждой итерации данные одного пациента полностью исключались из обучения и использовались только для тестирования. В отличие от исходной оценки на фиксированном разбиении выборки такой подход устранял влияние конкретного разбиения и обеспечивал проверку модели на полностью независимых пациентах. Дополнительно был выполнен shuffle-тест. Кроме того, признаки были ранжированы по их влиянию на классификацию с помощью алгоритма случайного леса, исследованы метрики классификации при разных наборах входных признаков. Для всех метрик построены доверительные интервалы бутстреп методом для уровня значимости 0,05.

Для оценки качества классификаторов использовались точность, полнота и F1-мера, рассчитываемые по следующим формулам:

Точность (качество прогнозирования положительного результата) = $TP / (TP + FP)$;

Полнота (чувствительность) = $TP / (TP + FN)$;

F1-мера = $2 \times TP / (2 \times TP + FP + FN)$,

где TP (True Positive) – истинно положительные: больные, правильно классифицированные как больные; FP (False Positive) – ложноположительные: здоровые, ошибочно классифицированные как больные; FN (False Negative) – ложноотрицательные: больные, ошибочно классифицированные как здоровые. F1-мера, являясь гармоническим средним между точностью и полнотой, обеспечивает более объективную оценку в условиях несбалансированного распределения классов [10].

Статистическую обработку полученных данных проводили в Python v 3.11.4 с использованием библиотеки scipy.stats. На первом этапе на исходных записях по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка проверяли соответствие распределения количественных параметров нормальному закону. Было установлено, что условие нормальности в большинстве случаев не выполняется. С учетом этого исследуемые параметры речи представлены медианами и 95% доверительными интервалами медиан, определенными бутстреп-методом. Для проверки гипотез о различии количественных параметров в двух независимых группах использовали тест Манна – Уитни. Критический уровень значимости для проверки гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Временные параметры, параметры хаотичности и сложности ЧОТ и спектральные показатели приведены в таблицах 1, 2, 3 соответственно.

Полученные результаты показывают, что акустические параметры речи имеют половую специфичность при БА. Это обуславливает построение отдельных классификаторов для мужчин и женщин. Результаты классификации приведены в таблице 4.

На рисунках 1, 2 представлены ROC-кривые для мужчин и женщин соответственно.

Более строгая валидация с использованием схемы LOPO и алгоритма классификации RandomForest подтвердила высокую обобщающую способность моделей. Для мужчин $F1=0,84$ [0,75; 0,91] и для женщин $F1=0,94$ [0,90; 0,98] при AUC ROC 0,92 и 0,96 соответственно. При использовании только трех наиболее информативных признаков (MFCC_01, Pitch_mean, ApproxEntropy у женщин и MFCC_01, MFCC_10, Shimmer у мужчин) мо-

Таблица 1. Временные параметры речевого сигнала

Table 1. Time parameters of the speech signal

Показатель	Группа				p	
	1.1, $n = 38$	1.2, $n = 60$	2.1, $n = 57$	2.2, $n = 106$	группа 1.1/ группа 2.1	группа 1.2/ группа 2.2
Pitch mean, Гц	120 [109; 125,8]	192 [187; 201]	117 [112; 125]	210 [204; 215]	0,57	0,001**
Pitch median, Гц	117 [107; 123]	187 [183; 197]	116 [110; 123]	206 [202; 211]	0,57	0,001**
Jitter local, %	3,04 [2,89; 3,2]	3,23 [3,07; 3,41]	2,8 [2,69; 2,84]	3,1 [2,98; 3,22]	0,04*	0,63
Shimmer local, %	11,94 [11,37; 12,92]	12,11 [11,12; 12,83]	11,29 [10,80; 11,91]	10,98 [10,53; 11,24]	0,02*	0,01**
Pitch_std, Гц	15,03 [12,7; 16,77]	26,69 [24,39; 29,38]	12,59 [12,06; 13,62]	23,71 [21,53; 25,39]	0,03*	0,001**
Skewness	0,49 [0,37; 0,58]	0,40 [0,28; 0,55]	0,59 [0,46; 0,68]	0,60 [0,55; 0,63]	0,29	0,001**
Kurtosis	-0,08 [-0,16; -0,001]	0,01 [-0,08; 0,09]	0,02 [-0,09; 0,023]	-0,05 [-0,11; -0,016]	0,37	0,1
Bowley_skew	0,13 [0,11; 0,21]	0,15 [0,12; 0,18]	0,15 [0,12; 0,18]	0,17 [0,15; 0,19]	0,67	0,11
Moors_kurtosis	2,29 [2,25; 2,33]	2,24 [2,17; 2,30]	2,32 [2,25; 2,36]	2,24 [2,18; 2,28]	0,95	1
Mean_abs_slope	3,32 [3,07; 3,63]	5,40 [5,16; 5,61]	2,94 [2,71; 3,12]	5,42 [5,17; 5,90]	0,014*	0,14

Примечание: здесь и далее: * – статистически значимое различие между мужчинами с БА и контрольной группой. ** – статистически значимое различие между группами женщин с БА и здоровых женщин. Pitch mean – средняя частота основного тона, Pitch median – медиана частоты основного тона, Pitch std – среднеквадратичное отклонение частоты основного тона, Jitter local – локальный джиттер (локальная нестабильность периода основного тона), Shimmer local – локальный шиммер (локальная нестабильность амплитуды), Skewness – коэффициент асимметрии, Kurtosis – коэффициент эксцесса, Bowley skew – коэффициент асимметрии Боули, Moors kurtosis – коэффициент эксцесса Мурса, Mean abs slope – средний абсолютный наклон частоты основного тона.

Таблица 2. Параметры хаотичности и сложности основного тона

Table 2. Parameters of the randomness and complexity of the basic tone

Показатель	Группа				p	
	1.1, $n = 38$	1.2, $n = 60$	2.1, $n = 57$	2.2, $n = 106$	группа 1.1/ группа 2.1	группа 1.2/ группа 2.2
Sample Entropy	0,59 [0,55; 0,61]	0,51 [0,47; 0,55]	0,60 [0,58; 0,65]	0,59 [0,56; 0,61]	0,28	0,001**
Approx Entropy	0,82 [0,78; 0,88]	0,75 [0,70; 0,78]	0,86 [0,82; 0,89]	0,87 [0,84; 0,89]	0,15	0,001**
Permutation Entropy	2,17 [2,11; 2,25]	2,18 [2,13; 2,20]	2,21 [2,18; 2,24]	2,19 [2,16; 2,20]	0,33	0,24
Spectral Entropy	7,54 [7,45; 7,62]	7,36 [7,23; 7,55]	7,22 [7,15; 7,41]	7,43 [7,36; 7,53]	0,027*	0,29
SVD Entropy	0,30 [0,27; 0,32]	0,29 [0,27; 0,31]	0,26 [0,25; 0,28]	0,26 [0,25; 0,27]	0,001*	0,001**
Hjorth Mobility	0,41 [0,38; 0,45]	0,37 [0,36; 0,40]	0,43 [0,41; 0,45]	0,41 [0,39; 0,43]	0,37	0,001**
Hjorth Complexity	3,48 [3,23; 3,83]	3,75 [3,59; 3,89]	3,29 [3,20; 3,57]	3,41 [3,29; 3,66]	0,41	0,001**
PetrosianFD	1,01 [1,01; 1,02]	1,014 [1,013; 1,015]	1,015 [1,014; 1,016]	1,015 [1,014; 1,015]	0,14	0,003**
KatzFD	2,84 [2,64; 2,95]	2,57 [2,48; 2,71]	2,75 [2,68; 2,84]	2,80 [2,75; 2,83]	0,34	0,001**
HiguchiFD	1,38 [1,35; 1,43]	1,33 [1,31; 1,35]	1,42 [1,41; 1,44]	1,41 [1,39; 1,42]	0,11	0,001**
DFA	1,08 [1,06; 1,11]	1,09 [1,07; 1,11]	1,08 [1,05; 1,12]	1,08 [1,07; 1,09]	0,55	0,33
LZIV	0,43 [0,38; 0,45]	0,39 [0,36; 0,41]	0,44 [0,43; 0,46]	0,44 [0,42; 0,44]	0,04*	0,001**

Примечание: Sample Entropy – выборочная энтропия, Approx Entropy – приближенная энтропия, Permutation Entropy – перестановочная энтропия, Spectral Entropy – спектральная энтропия, SVD Entropy – энтропия на основе сингулярного разложения, Hjorth Mobility – мобильность Хьюрта, Hjorth Complexity – сложность Хьюрта, PetrosianFD – фрактальная размерность Петросьяна, KatzFD – фрактальная размерность Каца, HiguchiFD – фрактальная размерность Хигути, DFA – анализ детрендированных флуктуаций, LZIV – сложность Лемпеля – Зива.

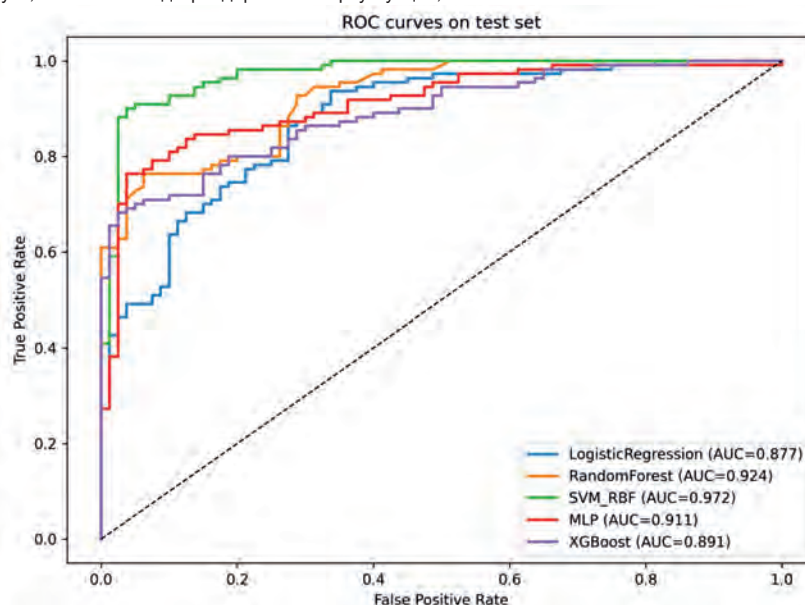


Рис. 1. ROC-кривые пяти бинарных классификаторов БА–здоровые для мужчин
Fig. 1. ROC curves of five Binary BA Classifiers-Healthy for men

Таблица 3. Спектральные параметры речевого сигнала

Table 3. Spectral parameters of the speech signal

Показатель	Группа				p	
	1.1, n = 38	1.2, n = 60	2.1, n = 57	2.2, n = 106	группа 1.1/ группа 2.1	группа 1.2/ группа 2.2
f1, Гц	749,6 [701,7; 822,5]	655,3 [617,7; 731,8]	670,9 [616,4; 714,6]	598,6 [577,5; 630,6]	0,01*	0,002**
b1, Гц	500,1 [462,2; 546,12]	464,9 [398,5; 493,31]	501,4 [463,1; 518,3]	430,8 [410,47; 463,0]	0,74	0,04**
f2, Гц	2415,0 [2322,1; 2481,1]	2407,1 [2371,1; 2444,9]	2322,8 [2270,0; 2371,8]	2395,5 [2361,8; 2425,4]	0,02*	0,009**
b2, Гц	617,6 [599,6; 666,9]	621,12 [592,4; 665,4]	641,3 [628,4; 663,8]	640,4 [619,1; 658,2]	0,54	0,65
f3, Гц	3755,4 [3711,8; 3802,9]	3749,7 [3694,4; 3808,8]	3697,7 [3639,3; 3741,6]	3636,2 [3598,5; 3680,4]	0,1	0,001**
b3, Гц	688,1 [667,5; 716,3]	694,3 [654,2; 713,7]	672,6 [645,5; 692,5]	719,7 [704,4; 740,2]	0,27	0,004**
f4, Гц	4680,1 [4624,2; 4762,3]	4685,2 [4646,8; 4743,2]	4561,8 [4539,1; 4600,6]	4675,8 [4636,2; 4697,5]	0,001*	0,29
b4, Гц	798,3 [755,9; 856,8]	687,7 [626,7; 723,5]	727,1 [687,7; 773,8]	711,1 [694,2; 727,3]	0,09	0,18
mfcc_01_mean	178,04 [159,78; 210,84]	184,47 [161,58; 206,88]	295,48 [275,71; 322,19]	259,94 [252,08; 270,13]	0,001*	0,001**
mfcc_02_mean	59,81 [42,73; 67,80]	57,86 [38,57; 74,11]	39,60 [28,12; 51,13]	45,81 [36,85; 51,72]	0,02*	0,001**
mfcc_03_mean	85,84 [76,80; 99,10]	85,71 [74,25; 90,78]	94,07 [70,02; 103,78]	78,10 [64,77; 85,74]	0,49	0,004**
mfcc_04_mean	4,50 [-2,18; 18,67]	-2,79 [-6,68; 3,11]	26,66 [14,57; 39,38]	24,62 [14,82; 29,38]	0,09	0,99
mfcc_05_mean	35,56 [26,85; 43,82]	24,5003 [16,51; 31,72]	37,34 [16,41; 44,06]	25,69 [8,85; 29,85]	0,9	0,03
mfcc_06_mean	-10,45 [-16,39; -4,12]	-21,95 [-29,04; -14,37]	-0,64 [-11,95; 2,35]	-11,80 [-15,29; -8,53]	0,26	0,55
mfcc_07_mean	4,31 [0,98; 9,59]	-1,04 [-3,48; 3,74]	3,12 [-4,88; 7,39]	-7,54 [-13,02; -3,27]	0,35	0,49
mfcc_08_mean	-15,25 [-19,77; -7,98]	-24,21 [-26,51; -17,06]	-15,50 [-21,64; -12,31]	-23,88 [-26,86; -22,05]	0,43	0,001**
mfcc_09_mean	4,54 [1,30; 11,61]	0,05 [-4,41; 5,51]	11,09 [4,75; 14,99]	4,04 [1,05; 6,82]	0,28	0,21
mfcc_10_mean	-12,44 [-16,79; -8,02]	-16,57 [-21,56; -15,27]	-19,87 [-31,14; -16,75]	-21,91 [-25,57; -15,92]	0,001*	0,004**
mfcc_11_mean	9,86 [1,98; 13,54]	1,25 [-2,44; 4,30]	9,77 [6,21; 13,62]	1,87 [0,53; 3,83]	0,59	0,58
mfcc_12_mean	-4,82 [-9,68; -0,76]	-14,89 [-17,69; -12,23]	-1,61 [-6,23; 1,88]	-13,94 [-16,58; -11,33]	0,07	0,002**
mfcc_13_mean	5,93 [0,46; 8,17]	-2,72 [-6,47; 0,27]	-0,29 [-3,76; 3,21]	-4,28 [-6,78; -1,02]	0,001*	0,008**

Примечание: f1–f4 – частоты 1–4-й форманты, b1–b4 – ширина полосы 1–4-й форманты, mfcc_n_mean – среднее значение n-го мел-частотного кепстрального коэффициента.

Таблица 4. Метрики бинарных классификаторов БА-здоровые

Table 4. Metrics of binary classifiers of BA-healthy

Классификатор	Мужчины			Женщины		
	Точность	Полнота	F1-мера	Точность	Полнота	F1-мера
LogisticRegression	0,83 [0,75; 0,90]	0,77 [0,69; 0,85]	0,80 [0,74; 0,86]	0,81 [0,75; 0,86]	0,91 [0,86; 0,95]	0,86 [0,82; 0,89]
RandomForest	0,81 [0,73; 0,87]	0,80 [0,72; 0,87]	0,80 [0,74; 0,86]	0,81 [0,75; 0,86]	0,95 [0,92; 0,98]	0,88 [0,84; 0,91]
SVM_RBF	0,98 [0,95; 1,00]	0,88 [0,82; 0,94]	0,93 [0,89; 0,96]	0,85 [0,8; 0,9]	0,99 [0,97; 1,00]	0,91 [0,88; 0,94]
MLP	0,90 [0,84; 0,96]	0,83 [0,75; 0,89]	0,86 [0,81; 0,91]	0,79 [0,73; 0,84]	0,93 [0,89; 0,97]	0,85 [0,81; 0,89]
XGBoost	0,85 [0,78; 0,92]	0,80 [0,72; 0,88]	0,83 [0,77; 0,88]	0,85 [0,79; 0,90]	0,98 [0,96; 1,00]	0,91 [0,88; 0,94]

Примечание: Logistic Regression – логистическая регрессия, Random Forest – «случайный лес», SVM RBF – метод опорных векторов с ядром радиальной базисной функции, MLP – многослойный перцептрон, XGBoost – экстремальный градиентный бустинг.

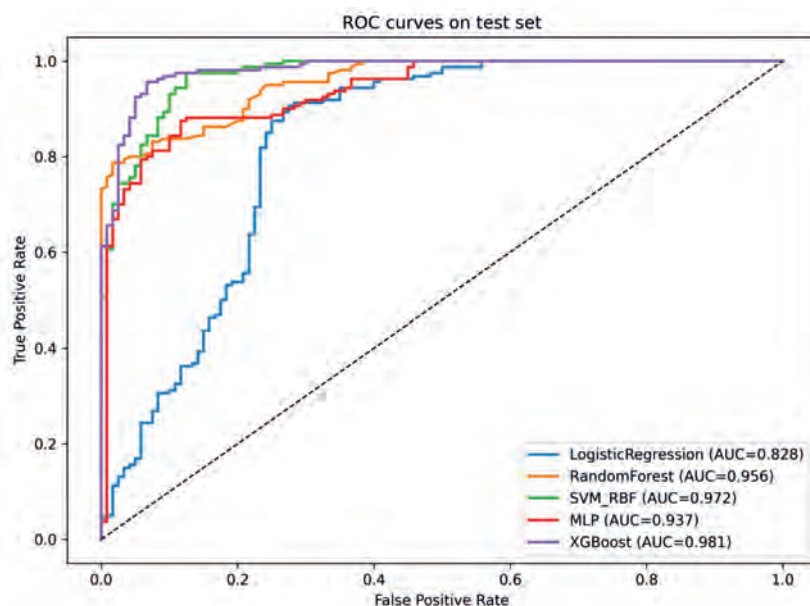

Рис. 2. ROC-кривые пяти бинарных классификаторов БА-здоровые для женщин

Fig. 2. ROC curves of five Binary BA Classifiers–Healthy for women

дель RandomForest в схеме LOPO достигла F1-меры 0,89 [0,82; 0,94] у женщин и 0,77 [0,68; 0,85] у мужчин. Shuffle-тест показал, что результаты классификации не являются случайными как у мужчин, так и у женщин. Разница по F1-мере между исходной моделью и моделью после случайного перемешивания меток классов составила 0,24 у мужчин и 0,47 у женщин.

Обсуждение

Настоящее исследование было направлено на оценку возможности использования голоса как дополнительного инструмента мониторинга БА. Полученные результаты показали статистически значимые различия по ряду параметров голоса у больных и у контрольной группы, при этом выраженность изменений зависела от пола. Выявленные различия могут быть обусловлены патофизиологией БА. Хроническое воспаление дыхательных путей, бронхоспазм и гиперсекреция слизи нарушают воздушный поток, что влияет на фонацию. Гортань и голосовые складки вследствие бронхиальной обструкции работают в условиях измененного подскладочного давления, которое, в свою очередь, влияет на стабильность колебаний голосовых складок.

У мужчин с БА отмечено увеличение джиттера, шиммера и стандартного отклонения ЧОТ, что может отражать нарастание нестабильности голосообразования. Увеличение вариабельности основного тона согласуется с нарушением регуляции воздушного потока при бронхиальной обструкции. Кроме того, отмечено снижение двух энтропийных показателей и сложности по Лемпелю – Зиву (LZIV), а также изменение спектральных параметров. Снижение значений нелинейных параметров – энтропий и сложности по Лемпелю – Зиву – может интерпретироваться как уменьшение адаптивных возможностей системы фонации в условиях хронической патологии дыхательных путей.

У женщин статистически значимых различий больше во всех группах параметров – временных, нелинейных и спектральных, что может указывать на более выраженную перестройку голоса при БА. Особого внимания заслуживает снижение фрактальных размерностей (HiguchiFD, KatzFD) и мобильности Хьорта у женщин с БА по сравнению с контролем, что указывает на уменьшение сложности динамики ЧОТ. Снижение фрактальных характеристик согласуется с представлениями о том, что хронические патологические состояния приводят к утрате физиологической сложности биологических сигналов. В совокупности результаты свидетельствуют о наличии устойчивых акустических маркеров в обеих группах, что согласуется с данными предыдущих исследований [11]. Более выраженные изменения у женщин могут быть объяснены анатомическими, физиологическими, гормональными и иммунологическими различиями [12–14]. В частности, более узкий просвет дыхательных путей у женщин при одинаковой степени воспаления приводит к непропорционально большему относительному сужению и, следовательно, к более выраженному влиянию на подскладочное давление и фонацию.

Оценка качества классификации показала высокие значения метрик. Наилучшие результаты достигнуты для SVM с RBF ядром, при этом Random Forest и XGBoost также продемонстрировали сопоставимое качество на фиксированном разбиении выборки. Качество классификации сохранялось и при более строгом тестирова-

нии по алгоритму LOPO, что указывает на устойчивые закономерности изменения голосового сигнала при БА. Дополнительная проверка с помощью shuffle-теста подтвердила, что результаты классификации не являются случайными. При использовании только трех наиболее информативных признаков качество классификации у женщин осталось на достаточно высоком уровне ($F1 = 0,89$), тогда как у мужчин снижение было значительнее ($F1 = 0,77$), что свидетельствует о более компактном признаковом пространстве у женщин. В целом полученные результаты согласуются с опубликованными ранее работами [15, 16].

Основными отличиями настоящего исследования от известных работ являются анализ свободной речи человека вместо использования тестовых гласных, дополнительное признаковое пространство нелинейных параметров ЧОТ. Кроме того, впервые проведено использование набора данных, акустический анализ голоса и извлечение речевых биомаркеров русскоговорящих пациентов с БА. Анализ свободной речи в большей мере соответствует условиям реального использования, поскольку не требует специальных фонационных проб и может быть реализован в условиях повседневного мониторинга.

Следует отметить, что полученные результаты отражают анализ данных в поперечном срезе и не позволяют оценивать динамику состояния пациентов во времени. Однако выявленные устойчивые различия между группами и высокая информативность ограниченного набора признаков создают предпосылки для использования представленного подхода в задачах мониторинга пациентов с БА. Принципиальное преимущество подхода состоит в его пассивности и отсутствии зависимости от усилий и приверженности пациента. Запись речи на смартфон не требует специальных навыков, не прерывает повседневную активность и дает возможность практически непрерывного наблюдения в амбулаторных условиях.

Высокая классификационная способность при использовании всего трех признаков существенна с инженерной точки зрения. Компактное признаковое пространство обеспечивает возможность реализации легких моделей на смартфоне без передачи аудио на сервер, что важно для соблюдения конфиденциальности медицинских данных.

Перспективным направлением является интеграция голосового анализа с существующими телемедицинскими платформами в качестве дополнительного пассивного канала. В рамках такой системы голосовые биомаркеры могут выполнять функцию триггера для своевременного направления пациента к врачу или коррекции терапии.

Ограничения исследования

Некоторым ограничением проведенного исследования служит разница в возрасте между практически здоровыми лицами и пациентами с БА, а также половые различия. В этой связи необходимо проведение дополнительных проспективных исследований по определению четких возрастно-половых различий голосовых биомаркеров и введение поправочных коэффициентов для популяционных исследований. Следующим необходимым шагом является многоцентровая валидация посредством проспективного когортного исследования с продольным дизайном, что позволит верифицировать чувствительность голосовых биомаркеров к динамике состояния пациента, оценить их прогностическую ценность в отно-

шении обострений БА с целью внедрения результатов в системы телемедицины для дистанционного амбулаторного мониторинга.

Выводы

1. Акустические параметры речи пациентов с БА статистически значимо отличаются от параметров здоровых лиц по временным, спектральным и нелинейным признакам. Степень и характер различий имеют половую специфичность, что требует отдельного анализа для мужчин и для женщин. У женщин изменения охватывают более широкий спектр параметров, что согласуется с большей тяжестью протекания БА, обусловленной анатомическими, гормональными и иммунологическими факторами.

2. Наиболее информативными признаками для классификации являются *mfsc_01_mean*, *mfsc_10_mean*, *shimmer local* для мужчин и *mfsc_01_mean*, *pitch_mean*, *approxEntropy* для женщин. Принадлежность ведущих признаков к трем разным группам параметров подтверждает многомерный характер изменений голоса при БА.

3. Классификаторы обеспечивают высокое качество разделения пациентов с БА и здоровых лиц. При валидации по схеме Leave-One-Patient-Out алгоритм RandomForest достиг F1-меры 0,84 у мужчин и 0,94 у женщин при AUC ROC 0,92 и 0,96 соответственно. Проведенный shuffle-тест подтвердил, что классификация основана на реальных акустических закономерностях.

4. Сохранение высокого качества классификации при использовании только трех наиболее информативных признаков создает предпосылки для реализации простых моделей, пригодных для работы на смартфоне.

5. Полученные результаты в целом подтверждают применимость голосового анализа свободной речи как инструмента для пассивного мониторинга БА. В отличие от традиционного контроля данный подход не требует специального оборудования, не зависит от усилий и приверженности пациентов, может обеспечить практически непрерывный мониторинг.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Barnes P.J., Szefer S.J., Reddel H.K., Chipps B.E. Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: Clinical implications for use of reliever medications. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;144(5):1180–1186. DOI: [10.1016/j.jaci.2019.06.0402](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.0402)
2. Gibson P.G. Monitoring the patient with asthma: an evidence-based approach. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000;106(1 Pt 1):17–26. DOI: [10.1067/mai.2000.108307](https://doi.org/10.1067/mai.2000.108307)
3. Metting E., Dassen L., Aardoom J., et al. Effectiveness of Telemonitoring for Respiratory and Systemic Symptoms of Asthma and COPD: A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2021;11(11):1215. DOI: [10.3390/life11111215](https://doi.org/10.3390/life11111215) EDN: [PJPEAN](https://www.edn.net/PJPEAN)
4. Reid D., Mehta J., Anis K., Mehta S. Impact of Remote Patient Monitoring Platform on Patients with Moderate to Severe Persistent Asthma: Observational Study. *JMIR Form. Res.* 2023;7:e51065. DOI: [10.2196/51065](https://doi.org/10.2196/51065) EDN: [BMLGYR](https://www.edn.net/BMLGYR)
5. Antalfy T., De Simoni A., Griffiths C.J. Promising peak flow diary compliance with an electronic peak flow meter and linked smartphone app. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2020;30(1):19. DOI: [10.1038/s41533-020-0178-y](https://doi.org/10.1038/s41533-020-0178-y) EDN: [XASWLK](https://www.edn.net/XASWLK)
6. DeVrieze B.W., Goldin J., Giwa A.O. Peak Flow Rate Measurement. [Updated 2024 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2026 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459325/> (10.05.2026).
7. Larsen E., Song X., Joachim D., et al. Respiratory-Responsive Vocal Biomarker for Asthma Exacerbation Monitoring: Prospective Cohort Study. *J. Med. Internet. Res.* 2025;27:e68741. DOI: [10.2196/68741](https://doi.org/10.2196/68741) EDN: [IDESIF](https://www.edn.net/IDESIF)
8. Постникова Л.Б., Симулин М.А., Кубышева Н.И., Григорьева Н.Ю., Погребецкая В.А. Ранняя диагностика у коморбидных пациентов. *Вестник современной клинической медицины*. 2024;17(3):44–52. DOI: [10.20969/VSKM.2024.17\(3\).44-52](https://doi.org/10.20969/VSKM.2024.17(3).44-52) EDN: [GGRNQF](https://www.edn.net/GGRNQF)
9. Postnikova L.B., Simulin M.A., Kubysheva N.I., Grigorieva N.Yu., Pogrebetskaya V.A. Early diagnosis in comorbid patients. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2024;17(3):44–52. (In Russ.). DOI: [10.20969/VSKM.2024.17\(3\).44-52](https://doi.org/10.20969/VSKM.2024.17(3).44-52) EDN: [GGRNQF](https://www.edn.net/GGRNQF)
10. Babanov S.A., Strizhakov L.A., Lavrentieva N.E. et al. Иммунологические, молекулярно-генетические особенности и прогнозирование при профессиональной бронхиальной астме. *Врач*. 2025;(7):41–47. DOI: [10.29296/25877305-2025-07-06](https://doi.org/10.29296/25877305-2025-07-06) EDN: [KNTKAF](https://www.edn.net/KNTKAF)
11. Babanov S.A., Strizhakov L.A., Lavrentieva N.E., et al. Immunological, molecular and genetic features and prognosis in occupational bronchial asthma. *Vrach*. 2025;(7):41–47 (In Russ.). DOI: [10.29296/25877305-2025-07-06](https://doi.org/10.29296/25877305-2025-07-06) EDN: [KNTKAF](https://www.edn.net/KNTKAF)
12. Tharwat A. Classification assessment methods. *Applied Computing and Informatics*. 2020;17(1):168–192. DOI: [10.1016/j.aci.2018.08.003](https://doi.org/10.1016/j.aci.2018.08.003) EDN: [PQDEQV](https://www.edn.net/PQDEQV)
13. Dogan M., Eryuksel E., Kocak I., et al. Subjective and objective evaluation of voice quality in patients with asthma. *J. Voice*. 2007;21(2):224–230. DOI: [10.1016/j.jvoice.2005.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2005.11.003)
14. Dominelli P.B., Ripoll J.G., Cross T.J., et al. Sex differences in large conducting airway anatomy. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2018;125(3):960–965. DOI: [10.1152/jappphysiol.00440.2018](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00440.2018)
15. Harvey B.J., McElvaney N.G. Sex differences in airway disease: estrogen and airway surface liquid dynamics. *Biol. Sex Differ.* 2024;15(1):56. DOI: [10.1186/s13293-024-00633-z](https://doi.org/10.1186/s13293-024-00633-z) EDN: [OHKUG](https://www.edn.net/OHKUG)
16. Borrelli R., Brussino L., Lo Sardo L., et al. Sex-Based Differences in Asthma: Pathophysiology, Hormonal Influence, and Genetic Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(11):5288. DOI: [10.3390/ijms26115288](https://doi.org/10.3390/ijms26115288) EDN: [SZBKDZ](https://www.edn.net/SZBKDZ)
17. Li T., Zhang J., Wu J., et al. Asthma Detection Research Based on Voice Signal Processing and Machine Learning. *J. Vis. Exp.* 2025;(221). DOI: [10.3791/67742](https://doi.org/10.3791/67742) EDN: [GZXMxu](https://www.edn.net/GZXMxu)
18. Lyu Y., Jiang Q.C., Yuan S., et al. Non-invasive acoustic classification of adult asthma using an XGBoost model with vocal biomarkers. *Sci. Rep.* 2025;15(1):28682. DOI: [10.1038/s41598-025-14645-1](https://doi.org/10.1038/s41598-025-14645-1) EDN: [ODJGDZ](https://www.edn.net/ODJGDZ)

Информация о вкладе авторов

Гаранин А.А. – идея, написание рукописи, разработка протокола, дизайн исследования; Конохов В.Н. – статистический анализ, разработка алгоритма обработки, написание рукописи; Колсанов А.В. – дизайн исследования, утверждение рукописи; Виктор Н.Н. – сбор материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Garanin A.A. – idea, manuscript writing, protocol development, research design; Konyukhov V.N. – statistical analysis, processing algorithm development, manuscript writing; Kolsanov A.V. – research design, manuscript approval; Victor N.N. – material collection.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Гаранин Андрей Александрович, канд. мед. наук, доцент, директор Научно-практического центра дистанционной медицины, СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия, e-mail: sameagle@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6665-1533>.

Конюхов Вадим Николаевич, канд. техн. наук, доцент, доцент кафедры лазерных и биотехнических систем, Самарский университет им. Королева; инженер-электроник, Технопарк, СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия, e-mail: maverick65@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6552-7618>.

Колсанов Александр Владимирович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, ректор СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия, e-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4144-7090>.

Виктор Наталья Николаевна, главный врач ГБУЗ СО «Городская больница № 4», e-mail: 05602@mail.miac.samregion.ru; <http://orcid.org/0009-0007-3520-5822>.

Поступила 27.05.2026;
рецензия получена 19.06.2026;
принята к публикации 03.07.2026.

Information about the authors

Andrey A. Garanin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Scientific and Practical Center for Remote Medicine, SSMU, Samara, Russia, e-mail: sameagle@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6665-1533>.

Vadim N. Konyukhov, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Laser and Biotechnical Systems, Samara University; Electronics Engineer, Samara State Medical University Technopark, Samara, Russia, e-mail: maverick65@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6552-7618>.

Alexander V. Kolsanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector, SSMU, Samara, Russia, e-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4144-7090>.

Natalia N. Victor, Chief Physician, City Hospital No. 4, Samara, Russia, e-mail: 05602@mail.miac.samregion.ru; <http://orcid.org/0009-0007-3520-5822>.

Received 27.05.2026;
review received 19.06.2026;
accepted for publication 03.07.2026.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-214-224>
УДК 616.5-006.81-073.97:004.89

Пилотная проспективная оценка согласованности решений Melanoscope AI с экспертной дерматоскопической оценкой

Козачок Е.С.¹, Карась С.И.², Серегин С.С.³

¹ ФГБУН «Институт системного программирования имени В.П. Иванникова» Российской академии наук (ИСП РАН), 109004, Российская Федерация, Москва, ул. Александра Солженицына, 25

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

³ БУЗ Орловской области «Орловский онкологический диспансер», 302020, Российская Федерация, Орел, Ипподромный пер., 2

Аннотация

Введение. Ранняя диагностика злокачественных новообразований (ЗНО) кожи критически важна для прогноза, однако дефицит онкодерматологов в российских регионах ограничивает охват скрининга. Системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) на основе мобильной дерматоскопии представляют перспективный инструмент, при этом доказательство диагностической эффективности и оснащение первичного звена остаются первичными условиями, а на этапе клинической интеграции критичными становятся интерпретируемость вывода и стандартизация маршрутизации.

Цель исследования: оценить согласованность заключений СППВР Melanoscope AI (далее – система) с независимой экспертной дерматоскопической оценкой и изменение заключений врача общей практики после предъявления результата системы в условиях скрининговых сессий.

Материал и методы. Проведено одноцентровое проспективное пилотное исследование в четырех скрининговых сессиях (июнь 2025 – апрель 2026 гг.). Материалом служили дерматоскопические снимки – по одному наиболее подозрительному образованию на каждого из 176 обследованных, отобранному по результатам визуального осмотра. Оценивали согласованность заключений системы (злокачественное/доброкачественное новообразование) с заключением эксперта, сформированным до ознакомления с выводом системы. Образования, расцененные экспертом как злокачественные, подтверждались гистологически; доброкачественные случаи морфологически не верифицировались (частичная дифференциальная верификация). Изменение согласованности заключений врача общей практики (ОП) с экспертным заключением по одним и тем же случаям до и после предъявления результата системы оценивали точным критерием Мак-Немара.

Результаты. Совпадение бинарной классификации системы с независимым экспертным заключением по 176 образованиям составило 88,6% (95% ДИ 83,0–92,9), специфичность – 88,3% (82,5–92,7), прогностичность положительного результата – 20,0% (6,8–40,7). Все пять гистологически подтвержденных ЗНО (3 меланомы и 2 базальноклеточные карциномы) отнесены системой к красной зоне маршрутизации; ложноотрицательные решения при примененном референсном стандарте выявлены быть не могли, поскольку доброкачественные случаи гистологически не верифицировались. За шестью пациентами с диспластическими невусами установлено динамическое наблюдение. Согласованность заключений врача ОП с экспертным заключением возросла с 71,0 (63,9–77,2) до 82,4% (76,1–87,3); прирост – 11,4 п. п. (6,7–16,3), точный критерий Мак-Немара $p = 1,9 \cdot 10^{-6}$.

Заключение. Все гистологически подтвержденные ЗНО были отнесены системой к красной зоне маршрутизации, однако чувствительность и безопасность исключения злокачественного процесса настоящим пилотным исследованием не устанавливаются вследствие малого числа событий и отсутствия морфологической верификации отрицательных случаев. Согласованность заключений врача ОП с экспертным заключением после предъявления решения системы возросла. Необходима многоцентровая проверка согласованности решений системы на значительном контингенте обследуемых в условиях скрининга популяции, а также централизованный динамический мониторинг случаев, отнесенных системой к желтой зоне маршрутизации.

Ключевые слова:	дерматоскопия; новообразования кожи; меланома; ранняя диагностика рака; поддержка принятия врачебных решений; компьютерная диагностика; глубокое обучение; скрининг; сортировка пациентов.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.

Козачок Елена Сергеевна, e-mail: e.kozachok@ispras.ru.
© Козачок Е. С., Карась С. И., Серегин С. С., 2026

Ресурсное обеспечение:	для выполнения вычислительных задач использовались ресурсы облачной платформы ИСП РАН.
Соответствие принципам этики:	исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все участники подписали информированное согласие на обработку обезличенных клинических данных и дерматоскопических изображений. Исследование носило наблюдательный характер и не предполагало изменения стандартного маршрута оказания медицинской помощи.
Для цитирования:	Козачок Е.С., Карась С.И., Серегин С.С. Пилотная проспективная оценка согласованности решений Melanoscope AI с экспертной дерматоскопической оценкой. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):214–224. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-214-224

Pilot prospective assessment of the concordance of Melanoscope AI decisions with expert dermoscopic evaluation

Kozachok E.S.¹, Karas S.I.², Seregin S.S.³

¹ Ivannikov Institute for System Programming of the Russian Academy of Sciences (ISP RAS), 25, Alexander Solzhenitsyn str., Moscow, 109004, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

³ Orel Regional Oncology Dispensary, 2, Ippodromny lane, Orel, 302020, Russian Federation

Abstract

Introduction. Early diagnosis of malignant skin neoplasms (MSN) is critical for prognosis, but a shortage of oncodermatologists in Russian regions limits screening coverage. Clinical decision support systems (CDSS) based on mobile dermoscopy represent a promising tool; proof of diagnostic effectiveness and equipping of primary care remain primary preconditions, while at the stage of clinical integration the interpretability of system output and standardization of patient routing become critical.

Aim: To assess the concordance between the conclusions of the Melanoscope AI clinical decision support system (hereafter, the system) and independent expert dermoscopic evaluation, and the change in the conclusions of a general practitioner after exposure to the system output in a screening setting.

Material and Methods. A single-center prospective pilot study was performed across four screening sessions (June 2025–April 2026). The material comprised dermoscopic images – one per examinee, of the lesion judged most suspicious on visual examination – from 176 participants. Concordance was assessed between the system's conclusions (malignant/benign) and the expert conclusion formed before exposure to the system's output. Lesions assessed by the expert as malignant were confirmed histologically; benign cases were not verified morphologically (partial differential verification). The change in concordance between a general practitioner's (GP) conclusions and the expert conclusion on the same cases, before and after exposure to the system's output, was assessed using the exact McNemar test.

Results. Agreement between the binary classification of the system and the independent expert conclusion across 176 lesions was 88.6% (95% CI 83.0–92.9), specificity 88.3% (82.5–92.7), positive predictive value 20.0% (6.8–40.7). All five histologically confirmed malignant neoplasms (3 melanomas and 2 basal cell carcinomas) were assigned by the system to the red routing zone; false-negative decisions could not be identified under the reference standard applied, since benign cases were not verified histologically. Six patients with dysplastic nevi were assigned to dynamic follow-up. Concordance between the GP's conclusions and the expert conclusion increased from 71.0% (63.9–77.2) to 82.4% (76.1–87.3); the gain was 11.4 percentage points (6.7–16.3), exact McNemar test $p = 1.9 \cdot 10^{-6}$.

Conclusion. All histologically confirmed malignant neoplasms were assigned by the system to the red routing zone; however, sensitivity and the safety of ruling out malignancy are not established by this pilot study, owing to the small number of events and the absence of morphological verification of negative cases. Concordance between the GP's conclusions and the expert conclusion increased after exposure to the system's output. Multicenter verification of the system's decision concordance is needed on a larger cohort of examinees under population screening conditions.

Keywords:	dermoscopy; skin neoplasms; melanoma; early detection of cancer; decision support systems, clinical; diagnosis, computer-assisted; deep learning; mass screening; triage.
------------------	---

Funding:	the study was conducted without financial support from grants, public, non-profit, or commercial organizations and entities.
Resources:	computational tasks were performed using the cloud platform resources of ISP RAS.
Compliance with ethical standards:	the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants signed informed consent for the processing of anonymized clinical data and dermoscopic images. The study was observational in design and did not involve any change to the standard care pathway.
For citation:	Kozachok E.S., Karas S.I., Seregin S.S. Pilot prospective assessment of the concordance of Melanoscope AI decisions with expert dermoscopic evaluation. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):214–224. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-214-224

Введение

Меланома составляет менее 5% всех злокачественных новообразований (ЗНО) кожи, но дает около 80% смертельных исходов в этой группе. Пятилетняя выживаемость при выявлении в I стадии достигает 98%, в IV стадии – около 23%¹ [1]. В Российской Федерации меланома кожи остается одной из значимых причин онкологической летальности при сохраняющейся доле случаев, выявляемых на поздних стадиях [2, 3]. Ранняя визуальная диагностика обеспечивает критический выигрыш во времени до начала лечения, однако точность распознавания меланомы существенно зависит от квалификации специалиста и метода осмотра. По данным систематического обзора и метаанализа 100 исследований, чувствительность и специфичность диагностики новообразований кожи врачами первичного звена при использовании дерматоскопии составляют 81,4 и 80,1% соответственно, тогда как у опытных дерматологов применение дерматоскопии повышает шансы правильного распознавания меланомы в 5,7 раза по сравнению с клиническим осмотром [4]. Дерматоскопия повышает чувствительность выявления меланомы по сравнению с осмотром невооруженным глазом, однако данные о ее применении именно в первичном звене остаются ограниченными [5]. В условиях российской первичной медицинской сети, где плотность онкодерматологов в регионах существенно ниже, чем в крупных городах, задача инструментальной поддержки диагностического решения врача общей практики (ОП) приобретает прямое прикладное значение. Действующие клинические рекомендации включают врачей ОП в число специалистов, осуществляющих раннее выявление новообразований кожи [6].

Системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) на основе глубокого обучения способны достигать диагностической точности уровня онкодерматолога [7–9]. Коммерческие решения – SkinVision, Google Dermatology Assist, Botkin.AI, ПроРодинки – прошли апробацию в различных клинических условиях [10, 11]. Вместе с тем в открытой литературе фиксируется три устойчивых ограничения, препятствующих внедрению таких систем в российскую клиническую практику.

Первое ограничение – непрозрачность автоматического решения. Большинство коммерческих СППВР возвращают врачу только вероятностное предсказание или категориальный диагноз без визуализации признаков, повлиявших на классификацию. Это блокирует эксперт-

ный контроль и формирует у врача недоверие к системе как к инструменту клинического выбора [12]. В контексте медицинской системы искусственного интеллекта интерпретируемость рассматривается не как опциональная функция, а как обязательное условие безопасного клинического применения [13]. Анализ причин ошибочной классификации изображений опухолей кожи программами на основе искусственного интеллекта подтверждает практическую значимость интерпретируемого вывода [14].

Второе ограничение – отсутствие стандартизированной маршрутизации. Результат автоматической классификации обычно представлен либо непрерывной вероятностью, либо категориальным классом, но не определяет конкретного клинического действия в зависимости от уровня риска. Без формализованной схемы маршрутизации СППВР не может быть встроена в рабочий процесс учреждения с ограниченными ресурсами, поскольку алгоритм действий персонала остается на усмотрение каждого специалиста и теряет воспроизводимость.

Третье ограничение – отсутствие независимых апробаций на российской популяции. Преобладающая часть валидационных публикаций по ИИ-СППВР в дерматоскопии выполнена на западных популяциях с фототипами кожи II–III по Фицпатрику [15]. Результаты апробаций на I–IV фототипах, характерных для населения России, в открытой литературе практически не представлены [16].

Цель работы: оценить согласованность заключений СППВР Melanoscope AI с независимой экспертной дерматоскопической оценкой и изменение заключений врача ОП после предъявления результата системы в условиях скрининговых сессий.

Материал и методы

Система поддержки принятия врачебных решений Melanoscope AI

СППВР Melanoscope AI (далее – система) разработана с учетом требований ГОСТ Р 71671-2024 к системам поддержки принятия врачебных решений с применением искусственного интеллекта (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2026664695, ИСП РАН). Мобильное приложение зарегистрировано как самостоятельная программа для ЭВМ (свидетельство № 2026665028, ИСП РАН). Государственная регистрация программы для ЭВМ обеспечивает правовую охрану про-

¹ SEER Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. National Cancer Institute. Bethesda, MD. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html> (29.05.2026).

граммного обеспечения и не эквивалентна регистрации медицинского изделия: регистрационное удостоверение медицинского изделия на момент проведения исследования отсутствовало, подготовка к регистрации ведется. В настоящем исследовании система применялась как вспомогательный инструмент, не заменяющий клиническое решение врача.

Система реализует каскадную двухэтапную классификацию дерматоскопических изображений и включает три функциональных компонента: мобильное приложение получения снимков оптическим дерматоскопом, серверную подсистему с расчетом вероятности ЗНО, модуль визуализации (рис. 1). Первый компонент передает обезличенную запись на сервер, второй – рассчитывает вероятности ЗНО/нозологического класса; третий – визуализирует зоны изображения, наиболее повлиявшие на решение модели (Grad-CAM/attention, тепловая карта внимания).

Классификация дерматоскопического изображения организована в два этапа:

– Этап 1: бинарное разделение ЗНО и доброкачественных образований; выход – вероятность злокачественного процесса $P(\text{ЗНО})$.

– Этап 2: дифференциация нозологического класса при условии $P(\text{ЗНО}) \geq 0,50$: меланома (MEL), плоскоклеточный рак (SCC), базальноклеточная карцинома (BCC).

Сравнительный анализ архитектур обоих этапов, стратегия доменной адаптации и метрики обучения являются предметом отдельного исследования и в настоящей статье не приводятся.

В клинической апробации использовалась зафиксированная редакция модели бинарного этапа каскада (ConvNeXt-S). Веса модели зафиксированы до проведения первой сессии (07.06.2025 г.) и не изменялись на протяжении всего периода апробации (июнь 2025–апрель 2026 гг.); все четыре сессии выполнены на одной и той же версии. Изображения апробации и изображения тех же пациентов не использовались при обучении, настройке пороговых значений и калибровке модели. Пересечение апробационной выборки с наборами, использованными при обосновании пороговых значений, отсутствует.

Врач получает три компонента результата: вероятность злокачественного процесса $P(\text{ЗНО})$ на выходе первого этапа каскада; уточняющий нозологический класс на

выходе второго этапа (при достаточной величине вероятности отнесения к классу); тепловую карту внимания с подсветкой зон изображения, наиболее повлиявших на решение модели.

Следует отметить, что ранее опубликованные работы [17] описывают иной программный комплекс, правообладателем которого является ООО «Открытые инновации». Система Melanoscope AI, представляемая в настоящей статье, является самостоятельной новой разработкой ФГБУН «Институт системного программирования им. В.П. Иванникова» Российской академии наук (Москва). Настоящая работа использует редакцию системы с формализованным трехзонным алгоритмом маршрутизации и интерпретируемыми картами внимания.

Организация клинической апробации

Дизайн и участники исследования

Клиническая апробация проведена в рамках серии профилактических мероприятий «День меланомы» из четырех сессий на базе Beauty Clinic (г. Орел).

Дизайн исследования – проспективная одноцентровая пилотная серия клинических наблюдений с независимой параллельной экспертной оценкой. Расчет размера выборки не проводился; объем выборки определялся числом участников профилактических сессий. Подготовка рукописи выполнена в соответствии с рекомендациями STARD-AI для исследований диагностической точности с применением искусственного интеллекта [18]. Экспертное заключение формировалось до ознакомления врача с результатом автоматической классификации.

Врач ОП формировал заключение по каждому случаю дважды в рамках одной сессии: первично – самостоятельно, в рамках стандартного протокола приема, без доступа к решению системы; повторно – после завершения первичного осмотра всех пациентов сессии, при одновременном предъявлении вероятности $P(\text{ЗНО})$, нозологического класса второго этапа и тепловой карты внимания. Порядок предъявления случаев при повторном чтении совпадал с порядком первичного осмотра; доступа к собственным первичным заключениям врач ОП не имел. На обоих чтениях врач ОП был ослеплен к экспертному заключению.

Оценку снимков проводили: канд. мед. наук

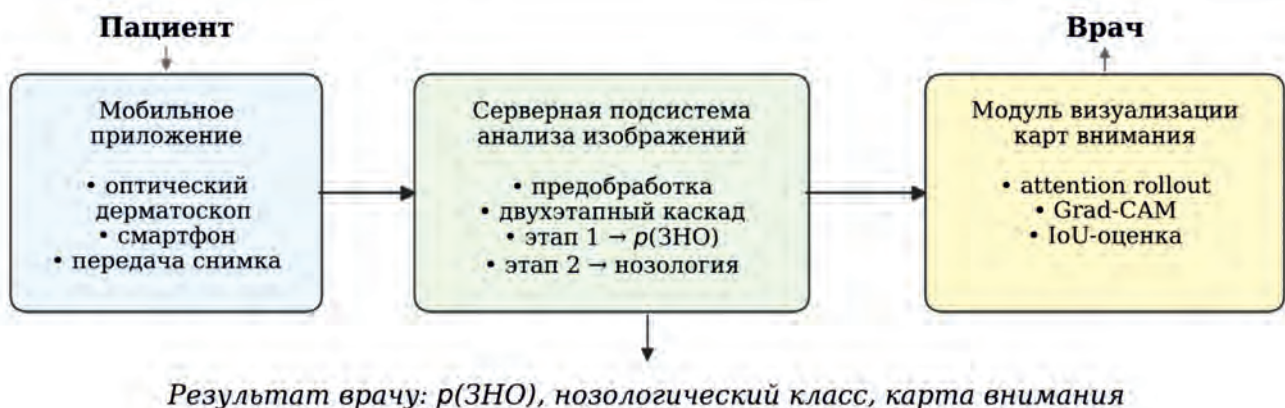


Рис. 1. Архитектура системы поддержки принятия врачебных решений Melanoscope AI: мобильное приложение получения снимков, серверная подсистема каскадного инференса и модуль визуализации карт внимания. Стрелки показывают потоки данных при стандартном цикле обследования

Fig. 1. Architecture of the Melanoscope AI CDSS: mobile image-acquisition application, server-side cascade inference subsystem and attention-map visualisation module. Arrows indicate data flow within a standard examination workflow

Серегин С.С. – главный онколог Орловской области, основной эксперт-референт; Козачок Е.С., врач-дерматолог – второй эксперт; врач общей практики Beauty Clinic.

Протокол участия пациента в апробации включал последовательность процедур:

- первичный визуальный осмотр кожного покрова с идентификацией объекта дерматоскопии;
- получение снимка объекта оптическим дерматоскопом, сопряженным со смартфоном, в соответствии с требованиями стандартной операционной процедуры (поляризованный режим, центрирование объекта, контроль качества изображения) [16];
- формирование независимого экспертного заключения без доступа к решению системы;
- классификация системой Melanoscope AI с фиксацией вероятности ЗНО, нозологического класса второго этапа и зоны карты внимания;
- при попадании в красную зону алгоритма маршрутизации – направление пациента на биопсию и гистологическое исследование с фиксацией результата в реестре направлений.

Применена дифференцированная верификация. Гистологическое исследование биопсийного материала выполнено в пяти случаях; направление на биопсию во всех случаях принималось экспертом по клиническим показаниям независимо от результата автоматической классификации, незавершенных биопсий и потерь на этапе верификации не было. Остальные образования, включая 20 образований красной зоны, не подтвержденных как злокачественные, и все 151 системно-отрицательное образование, классифицированы на основании экспертного клиничко-дерматоскопического заключения без морфологического подтверждения; дополнительного наблюдения системно-отрицательных случаев не проводилось. Референтом служило заключение основного эксперта; второй эксперт оценивал все 176 изображений независимо и был ослеплен как к заключению основного эксперта, так и к результату системы, расхождения разрешались в пользу заключения основного эксперта. Индивидуальные покейсовые записи второго эксперта не сохранялись, поэтому межэкспертное согласие количественно не оценивалось. Такой дизайн соответствует частичной дифференциальной верификации (partial verification bias), принятой в скрининговых исследованиях с ограниченными возможностями биопсии всех случаев, и является ограничением исследования: он может приводить к систематическому завышению специфичности, а ложноотрицательные решения системы при нем выявлены быть не могут.

Критерии включения обследуемых: возраст 18 лет и старше, наличие кожного новообразования, доступного для дерматоскопии, информированное согласие на участие в исследовании. Из обработки исключались изображения с $image\_quality\_score \leq 2$ и пациенты, получавшие лечение оцениваемого новообразования менее чем за 3 мес. до сессии.

На четырех сессиях обследовано 176 человек; включены все обратившиеся, случаев исключения по критериям невключения не зарегистрировано. Отбраковки изображений по показателю $image\_quality\_score \leq 2$ не потребовалось: все 176 снимков соответствовали требованиям стандартной операционной процедуры. У каждого пациента проводился визуальный осмотр кожного покрова с оценкой нескольких образований; для дерматоскопии и последующей автоматической классификации от-

биралось одно образование, расцененное как наиболее подозрительное по результатам визуального осмотра и с учетом жалоб пациента. Таким образом, анализируемая выборка представляет собой предварительно отобранные образования, а не сплошную выборку всех новообразований кожи обследованных.

В апробационную выборку включены данные 4 сессий скрининга – 176 первичных дерматоскопических снимков 176 пациентов. Распределение по сессиям приведено в таблице 1.

Таблица 1. Сессии клинической апробации

Table 1. Clinical validation sessions

Сессия	Дата	Площадка	Снимков
1	07.06.2025	Beauty Clinic, г. Орел	40
2	17.10.2025	Beauty Clinic, г. Орел	43
3	26.12.2025	Beauty Clinic, г. Орел	50
4	24.04.2026	Beauty Clinic, г. Орел	43
Итого	июнь 2025– апрель 2026 гг.	–	176

Демографические характеристики выборки: возраст пациентов – от 19 до 84 лет, медиана – 42 года; 113 женщин (64,2%) и 63 мужчины (35,8%); преобладающие фототипы кожи по Фицпатрику – II (49,4%) и III (37,5%), что соответствует типичной популяции центральной части Российской Федерации.

Этические аспекты исследования

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в апробации, обработку обезличенных клинических данных и дерматоскопических изображений. Исследование носило характер клинической апробации (наблюдательная серия) и не предполагало изменения стандартного маршрута оказания медицинской помощи. Результаты системы использовались как вспомогательный инструмент и не заменяли клиническое решение врача. Направление на биопсию принималось врачом по клиническим показаниям. Протокол исследования и план статистического анализа предварительно не регистрировались.

Статистический анализ

Долевые показатели приведены с 95% доверительными интервалами по методу Уилсона; для показателей, рассчитанных на малом числе событий, использован точный метод Клоппера – Пирсона. Согласованность заключений врача ОП с экспертным заключением без доступа и с доступом к результату системы сравнивалась на связанных выборках (одни и те же 176 образований) критерием Мак-Немара в точной биномиальной формулировке. Точный вариант выбран ввиду малого числа дискордантных пар и нулевого значения одной из них, при которых асимптотическое приближение и поправка Йейтса неприменимы. Отношение шансов дискордантных пар при отсутствии обратных переходов не определено, поэтому величина эффекта охарактеризована долей дискордантных пар в пользу решения с доступом к системе с точным биномиальным доверительным интервалом и разностью связанных долей с доверительным интервалом по методу Ньюкомба. Расчеты выполнены в Python 3.11 (statsmodels 0.14, scipy 1.14).

Результаты клинической апробации

Оценка согласованности решений

Совпадение автоматической классификации с независимым экспертным заключением составило 88,6% (156 совпадений из 176 снимков). Матрица ошибок для бинарной задачи «злокачественное/доброкачественное» приведена в таблице 2.

Таблица 2. Матрица ошибок автоматической классификации ($n = 176$)

Table 2. Confusion matrix of the automatic classification ($n = 176$)

Решения	Эксперт: злокач.	Эксперт: доброкач.	Итого
Система: злокач.	TP = 5	FP = 20	25
Система: доброкач.	FN = 0	TN = 151	151
Итого	5	171	176

Примечание: значения TP и FP определены относительно экспертного клиничко-дерматоскопического заключения, гистологическое подтверждение получено только для пяти образований, отнесенных экспертом к злокачественным. Значение FN отражает отсутствие выявленных ложноотрицательных решений при примененном референсном стандарте и не может интерпретироваться как доказательство их отсутствия.

Операционные характеристики решений системы при бинарной классификации новообразований относительно экспертного заключения: общая точность (доля правильных классификаций) – 88,6% (95% ДИ 83,0–92,9); специфичность – 88,3% (82,5–92,7); прогностичность положительного результата (PPV) – 20,0% (6,8–40,7). Все пять образований, расцененных экспертом как злокачественные и подтвержденных гистологически, отнесены системой к красной зоне (5/5; точный 95% ДИ 47,8–100,0). Чувствительность и прогностичность отрицательного результата относительно морфологического диагноза не рассчитывались: доброкачественные по обоим методам образования гистологически не верифицировались, поэтому ложноотрицательные решения системы выявлены быть не могли.

Низкое значение PPV (20,0%) закономерно для скрининговой популяции с распространенностью ЗНО 2,8% (5/176) среди отобранных образований. При низкой априорной вероятности система даже с высокой специфичностью 88% дает значительную долю ложноположительных результатов среди направленных в красную зону. Это обстоятельство не снижает диагностической ценности системы в скрининговом контексте, однако означает, что в среднем 4 из 5 пациентов красной зоны имеют доброкачественные образования. Данный факт должен быть разъяснен персоналу и пациентам, а также учтен при оценке нагрузки на биопсийные службы.

Анализ ложноположительных решений системы, т. е. случаев доброкачественных новообразований (FP = 20) показал наличие среди них пигментированных себорейных кератозов с псевдосетчатым паттерном ($n = 9$), диспластических невусов с выраженной атипией пигментной сети ($n = 6$), гемангиом с темной пигментной коркой ($n = 5$). Нозологическая принадлежность этих 20 образований установлена по дерматоскопическому заключению эксперта без гистологического подтверждения. Все ложноположительные случаи попадают в красную зону маршрутизации, что обеспечивает их направление к специалисту ценой избыточных консультаций онкодерматолога. Ложноотрицательные решения при примененном референсном стандарте выявлены быть не могли,

поскольку доброкачественные по обоим методам образования гистологически не верифицировались.

Суммарная распространенность онкологических и предраковых новообразований кожи составила $11/176 = 6,3\%$ от числа обследованных в клинической апробации. Все 3 случая меланомы попали в красную зону по результатам первого этапа каскада. Два случая базальноклеточной карциномы отнесены системой к красной зоне с уточнением класса на втором этапе каскада и подтверждены гистологически. Шесть случаев диспластических невусов с атипичными признаками дерматоскопической картины включены в программу динамического наблюдения с повторной дерматоскопией через 6 мес.: четыре выявлены в первой сессии (07.06.2025), два – во второй (17.10.2025). Повторный осмотр выполнен для всех шести случаев; признаков злокачественной трансформации не выявлено.

Изменение согласованности заключений врача общей практики после предъявления результата системы

Доля совпадений заключения врача ОП с экспертным заключением без доступа к результатам работы системы составила 71,0% (125 из 176; 95% ДИ 63,9–77,2). После предъявления результата автоматической классификации и тепловой карты внимания доля совпадений возросла до 82,4% (145 из 176; 76,1–87,3), прирост – 11,4 п. п. (95% ДИ 6,7–16,3). Структура парных переходов приведена в таблице 3: заключение врача ОП изменилось в 20 случаях, все изменения произошли в сторону согласия с экспертным заключением, обратных переходов не зафиксировано (20 из 20; точный 95% ДИ доли переходов в пользу согласия 83,2–100,0; точный критерий Мак-Немара, $p = 1,9 \cdot 10^{-6}$). Отношение шансов дискордантных пар при отсутствии обратных переходов не определено. Все изменения решений пришлось на желтую (12 из 30 случаев зоны) и красную (8 из 25) зоны маршрутизации; в зеленой зоне (121 случай) заключение врача ОП не изменилось ни разу.

Таблица 3. Парное сравнение заключений врача общей практики с экспертным заключением без доступа и с доступом к результату системы ($n = 176$)

Table 3. Paired comparison of the general practitioner conclusions with the expert conclusion without and with access to the system output ($n = 176$)

Без доступа к системе	Совпало с экспертом	Не совпало	Всего
Совпало с экспертом	125	0	125
Не совпало	20	31	51
Всего	145	31	176

Алгоритм маршрутизации пациента

Результат первого этапа каскада – непрерывная вероятность злокачественного процесса Р(ЗНО) – не может непосредственно определять клиническое действие без формальной схемы интерпретации. Общепринятой клинической практикой является разбивка непрерывной шкалы риска на дискретные зоны, каждой из которых соответствует стандартный алгоритм действий медицинского персонала [19].

Пороговые значения обоснованы раздельно и приняты в настоящем исследовании в готовом виде [20]. Значение $p = 0,15$ соответствует оптимуму индекса Юдена

бинарного этапа отбора: на внутренней отложенной выборке оптимум достигается при $p = 0,17$, на клиническом наборе Сеченовского университета – при $p = 0,15$, на наборе Melanoscope – при $p = 0,18$, то есть положение оптимума устойчиво при переносе между наборами, несмотря на снижение ROC-AUC с 0,965 до 0,858 (рис. 2). Значение $p=0,50$ соответствует нейтральной рабочей точке правила максимума апостериорной вероятности и принято как порог запуска нозологической дифференциации второго этапа, где решение влечет направление на биопсию. Результаты настоящей апробации согласуются с принятыми порогами: в зеленой зоне ($p < 0,15$) ложно-отрицательных случаев не зафиксировано ни в одной из четырех сессий, а в красной зоне ($p \geq 0,50$) выявлены все подтвержденные ЗНО (5/5). При примененном референсном стандарте эти наблюдения не могут рассматриваться как независимая валидация пороговых значений.

Алгоритм маршрутизации реализует трехзонную схему (рис. 3):

- зеленая зона ($p < 0,15$) – фиксация в медицинской карте, информирование пациента, повторный осмотр через 6–12 мес.;
- желтая зона ($0,15 \leq p < 0,50$) – направление к онкодерматологу, повторная дерматоскопия, при повторном попадании в желтую или красную зону – биопсия;
- красная зона ($p \geq 0,50$) – безотлагательное направление к онкологу или онкодерматологу, внеочередной прием, биопсия или эксцизия.

При апробации системы 176 пациентов распределились по зонам риска следующим образом (рис. 4): зеленая зона – 121 пациент (68,8%), желтая – 30 пациентов (17,0%), красная – 25 пациентов (14,2%). Все три подтвержденных меланомы и две базальноклеточные карциномы были отнесены к красной зоне уже на первом этапе каскада (бинарная оценка Р(ЗНО); второй этап лишь уточняет нозологический класс и на факт попадания в крас-

ную зону не влияет). Из желтой зоны 6 пациентов с диспластическими невусами направлены на динамическое наблюдение; ни один не подтвержден как злокачественный по результатам последующего осмотра. Применение алгоритма привело к направлению 25 пациентов (14,2%) в красную зону с рекомендацией внеочередной консультации и биопсии. Злокачественный процесс подтвержден у пяти из них, то есть доля направлений, не подтвержденных морфологически, составила 80%. Еще 30 пациентов (17,0%) отнесены к желтой зоне с рекомендацией повторной дерматоскопии. Эти показатели определяют ресурсную нагрузку на биопсийную и консультативную службы при внедрении алгоритма. Предусмотренный алгоритмом повторный осмотр пациентов зеленой зоны через 6–12 мес. является элементом маршрутизации; в рамках настоящего исследования наблюдение системно-отрицательных случаев не проводилось.

Обсуждение

Сравнение с существующими СППВР выполнено по критериям, релевантным для оценки их готовности к клиническому применению в условиях российской медицинской практики. Ключевым среди них является интерпретируемость как условие формирования обоснованного доверия врача к системе (табл. 4) [21].

Рассмотренные системы методологически неоднородны, что ограничивает их прямое сопоставление по единственному показателю точности и требует комплексной оценки. SkinVision и Google Derm. Assist реализованы как потребительские мобильные приложения скрининга, рассчитанные на самостоятельное обследование пациентом без интеграции в маршрут оказания медицинской помощи. Их валидационные выборки сформированы преимущественно из европейской и североамериканской популяции, что не гарантирует сопоставимой точности на фототипах I–IV, преобладающих у российских пациентов.

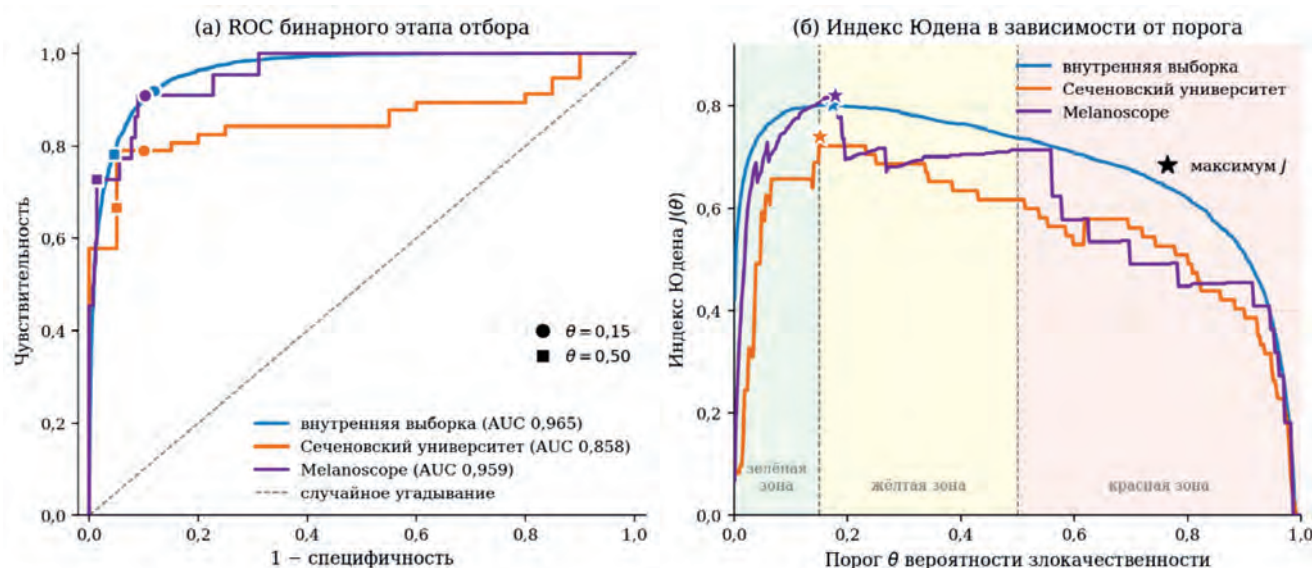


Рис. 2. Обоснование пороговых значений алгоритма маршрутизации. а – ROC-кривые бинарного этапа отбора каскада (ConvNeXt-S) на внутренней отложенной выборке и двух независимых клинических наборах; отмечены рабочие точки $p = 0,15$ (круг) и $p = 0,50$ (квадрат); б – индекс Юдена в зависимости от порога; максимумы (звезды) достигаются при $p = 0,17$ (внутренняя выборка), 0,15 (Сеченовский университет) и 0,18 (Melanoscope), то есть на границе зеленой и желтой зон маршрутизации, устойчиво при переносе между наборами

Fig. 2. Justification of the routing algorithm thresholds. а – ROC curves of the cascade binary triage stage (ConvNeXt-S) on the internal held-out set and two independent clinical sets; operating points $p = 0,15$ (circle) and $p = 0,50$ (square) are marked. б – Youden index versus threshold; the maxima (stars) are attained at $p = 0,17$, 0,15 and 0,18 respectively, i.e. at the green/yellow routing zone boundary, consistently across sets

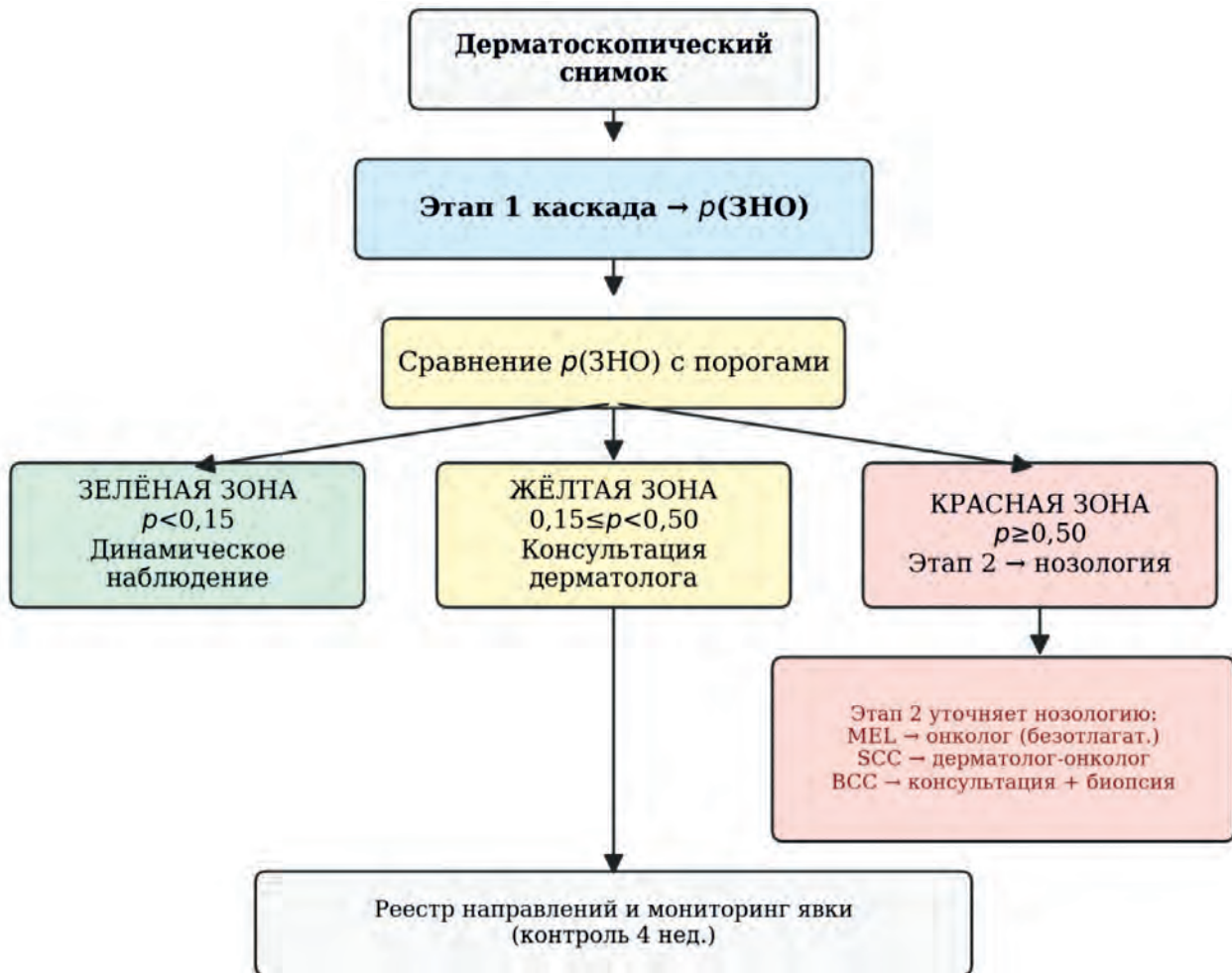


Рис. 3. Блок-схема трехзонного алгоритма маршрутизации пациента. Вычисляется $P(ЗНО)$; в красной зоне второй этап уточняет нозологический класс и определяет степень срочности направления

Fig. 3. Flowchart of the three-zone patient routing algorithm. $p(\text{malignancy})$ is computed; in the red zone the second stage refines the nosological class and defines the urgency of referral

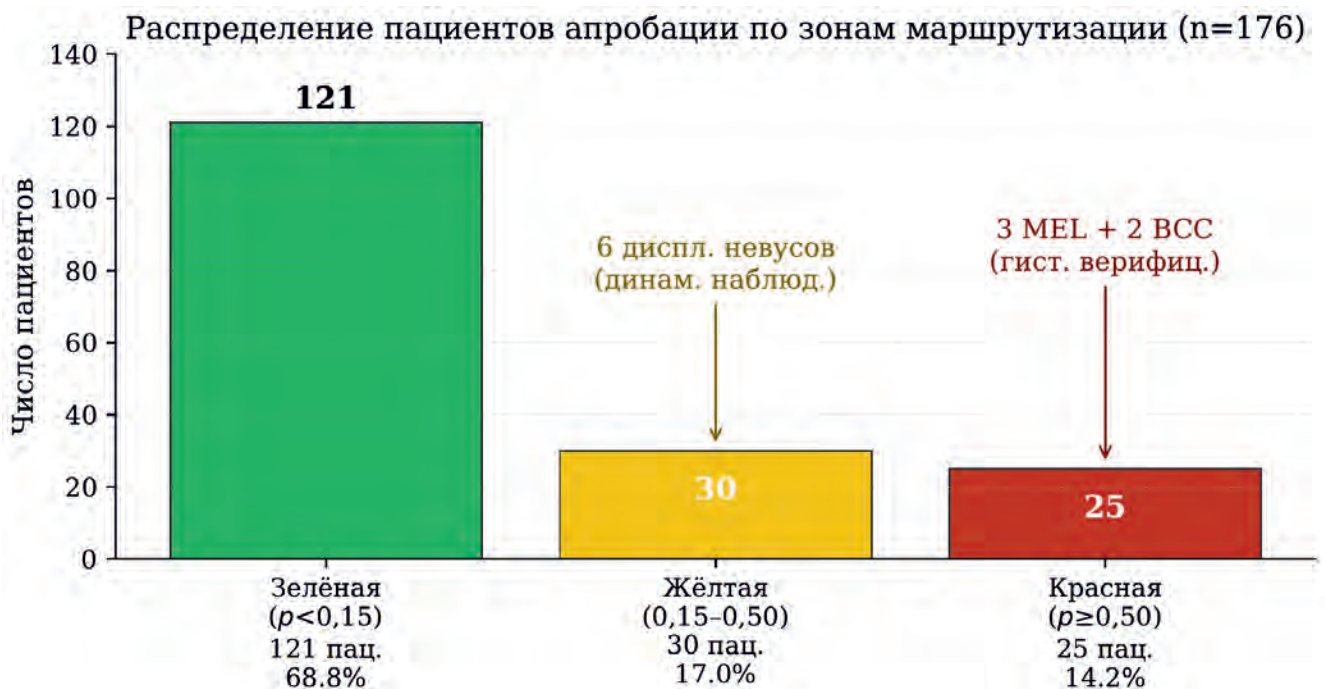


Рис. 4. Распределение 176 пациентов апробационной выборки по зонам алгоритма маршрутизации

Fig. 4. Distribution of 176 patients in validation sample across the routing zones

Таблица 4. Сравнение системы поддержки принятия врачебных решений по диагностике новообразований кожи**Table 4.** Comparison of CDSSs for skin-lesion diagnosis

Критерий	Melanoscope AI (наст. ред.)	SkinVision	Google Derm. Assist	Botkin.AI
Визуальное обоснование решения (тепловая карта)	+	–	–	–
Стандарт. алгоритм маршрутизации	+ (3 зоны)	–	–	–
Независимая апробация в РФ	+ (4 сессии 2025 – 2026)	–	–	огранич.
Учет фототипов I–IV РФ	+	–	–	–
Мобильная дерматоскопия	+	частично	–	–
Регистрационное удостоверение медицинского изделия в РФ	–	–	–	+

Примечание: сведения о сравниваемых системах получены по публикациям [10, 11] и открытым материалам производителей, дата обращения к источникам – 08.08.2026. Сопоставление носит ориентировочный характер: системы различаются по целевому пользователю, контексту применения и составу функциональных модулей, а операционные характеристики получены на несопоставимых выборках и референсных стандартах, поэтому прямое сравнение показателей точности не приводится. Google Dermatology Assist на дату обращения не находится в разработке, в связи с чем не может рассматриваться как актуальный коммерческий аналог.

Botkin.AI – отечественная система поддержки принятия решений для врача, зарегистрированная как медицинское изделие, однако не содержащая алгоритма маршрутизации пациентов по степени риска и визуального обоснования решения, а также не имеющая в открытом доступе данных об операционных характеристиках по диагностике меланомы. Указанные различия в целевой аудитории, контексте применения и составе функциональных модулей систем определяют необходимость их сопоставления не по изолированной диагностической метрике, а по совокупности критериев, отражающих методологические основания и готовность к клиническому внедрению в условиях российского здравоохранения.

Для сравнения отобраны шесть критериев, отражающих не точечную диагностическую эффективность, а готовность СППВР к клиническому внедрению в первичном звене: наличие визуального обоснования решения (интерпретируемость), реализация алгоритма маршрутизации пациентов по степени риска, факт независимой апробации в РФ, учет фототипов кожи I–IV по Фитцпатрику, возможность мобильной дерматоскопии и наличие регистрационного удостоверения медицинского изделия в РФ.

Отличительной особенностью представленной редакции системы является интегрированная цепочка «каскадная классификация – карта внимания – алгоритм маршрутизации». По совокупности этих компонентов рассмотренные коммерческие аналоги, по доступным сведениям, сопоставимого решения не предоставляют. Число выявленных ЗНО в апробации мало (5 случаев, из них 3 меланомы), поэтому операционные характеристики системы по отдельным нозологиям настоящим исследованием не оцениваются; их получение требует расширения выборки в рамках многоцентрового исследования.

Метод количественной оценки согласованности карт внимания с экспертной аннотацией дерматоскопических структур по метрике IoU разработан авторами и применен к четырем архитектурам на отдельном размеченном наборе изображений. Для 176 клинических образований настоящего исследования экспертная аннотация структур не выполнялась, поэтому согласованность предъявлявшихся врачу ОП карт внимания количественно не оценивалась. Соответственно, изменение заключений врача ОП не может быть отнесено к вкладу визуального объяснения: вероятность, нозологический класс и тепловая карта предъявлялись одновременно, и раздельная оценка их влияния дизайном исследования не предусмотрена.

Данные внешней оценки бинарного этапа показывают

снижение ROC-AUC с 0,965 на внутренней отложенной выборке до 0,858 на независимом клиническом наборе при сохранении положения оптимального порога [20]. Это указывает на доменный сдвиг между наборами и подтверждает необходимость многоцентровой проверки до клинического внедрения.

Перспективы дальнейших исследований включают многоцентровое формирование выборки и проверку согласованности решений системы на значительном контингенте обследуемых в условиях скрининга популяции, значительный интервал времени между заключениями врача ОП, не имеющего и имеющего информацию о решении системы, оценка взаимосвязи решений врача ОП со стадией выявления ЗНО, а также централизованный динамический мониторинг случаев, отнесенных системой к желтой зоне маршрутизации.

Ограничения исследования

Подробный разбор ограничений исследования необходим для повышения объективности оценки полученных результатов.

1. Выборка в 176 снимков достаточна для демонстрации работоспособности системы и первичной оценки прироста согласованности врача ОП с экспертным заключением. Для устойчивых оценок чувствительности и специфичности по редким классам ЗНО полученные значения можно использовать только как ориентировочные. Малая подвыборка злокачественных случаев (5 человек) обусловлена скрининговым дизайном исследования (добровольное участие, распространенность 2,8%), что ограничивает применение этих оценок на популяциях с более высокой априорной вероятностью, не позволяет оценить точность по разным фототипам, полу и возрасту.

2. Анализировались предварительно отобранные образования – по одному наиболее подозрительному на пациента, а не все новообразования кожи обследованных. Распространенность ЗНО 2,8% характеризует отобранные образования, а не обследованную популяцию; полученные значения специфичности и прогностической ценности не переносятся на тотальный осмотр кожного покрова.

3. Гистологическая верификация выполнена в пяти случаях; остальные образования классифицированы по экспертному клинко-дерматоскопическому заключению без морфологического подтверждения и без последующего наблюдения. При таком референсном стандарте ложноотрицательные решения системы не выявляемы, а специфичность может быть завышена; чувствительность и прогностичность отрицательного результата

относительно морфологического диагноза настоящим исследованием не устанавливаются. Индивидуальные покейсовые заключения второго эксперта не сохранялись, поэтому межэкспертное согласие количественно не оценивалось.

4. Ограничением также является одноцентровый дизайн исследования: для масштабирования результатов в иных условиях, на ином оборудовании и демографических группах требуется многоцентровая проверка.

5. Оценка прироста согласованности получена в дизайне с повторным чтением одних и тех же изображений одним специалистом в рамках одной сессии, при котором второй проход выполнялся с доступом к результату системы и в том же порядке предъявления. Такой дизайн не исключает эффекта согласия с подсказкой и эффекта запоминания изображений, поэтому наблюдаемый прирост следует трактовать как оценку сверху. Полное отсутствие обратных переходов (0 из 176 пар) согласуется как с гипотезой о пользе системы, так и с гипотезой о преимущественном согласии врача с ее выводом; настоящий дизайн не позволяет их разделить. При нуле наблюдаемых случаев расхождения верхняя граница 95% доверительного интервала их доли составляет 1,7%, что не исключает клинически значимого автоматизационного смещения в более крупной выборке. Подтверждение требует протокола с ослепленным повторным чтением, разнесением проходов во времени и участием нескольких врачей сходной квалификации.

6. Отсутствие независимого от разработчиков и экспертов внешнего аудита данных в данной работе будет устранено в многоцентровом исследовании.

7. Оценка точности нозологической дифференциации второго этапа каскада в задачи настоящего исследования не входила; матрица ошибок по нозологическим классам не приводилась. Приоритетом являлась оценка бинарного этапа, определяющего попадание образования в зоны маршрутизации. Протокол исследования и план статистического анализа предварительно не регистрировались.

Заключение и выводы

В работе представлены результаты проспективного одноцентрового пилотного исследования согласованности решений СППВР Melanoscope AI с независимой экспертной оценкой и гистологической верификацией выявленных ЗНО в условиях скрининговой программы. Нами получены следующие основные результаты:

1. Общая точность автоматической классификации относительно экспертного заключения составила 88,6% (95% ДИ 83,0–92,9), специфичность – 88,3% (82,5–92,7). Все пять гистологически подтвержденных ЗНО (3 меланомы, 2 базальноклеточные карциномы) отнесены системой к красной зоне маршрутизации; вследствие малого числа событий и отсутствия морфологической верификации отрицательных случаев чувствительность и безопасность исключения злокачественного процесса настоящим исследованием не устанавливаются и требуют независимой многоцентровой проверки.

2. Согласованность решений врача ОП с экспертным заключением возросла с 71,0 (95% ДИ 63,9–77,2) до 82,4% (76,1–87,3) после предъявления результата системы; прирост – 11,4 п. п. (95% ДИ 6,7–16,3), точный критерий Мак-Немара $p = 1,9 \cdot 10^{-6}$. Причинный вклад отдельных компонентов вывода системы и воспроизводимость

эффекта требуют подтверждения в контролируемом многоэкспертном дизайне.

Благодарности

Авторы выражают благодарность коллективу Beauty Clinic (г. Орел) за организационную поддержку проведения профилактических сессий «День меланомы». Работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ ИСП РАН.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–249. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024:276. ISBN 978-5-85502-298-8. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MORI – branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2024:276. (In Russ.) ISBN 978-5-85502-298-8.
3. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(5):5–13. DOI: [10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13) EDN: [PESHHL](https://www.edn.ru/PESHHL)
4. Shakhzadova A.O., Starinskiy V.V., Lisichnikova I.V. State of cancer care for the population of Russia in 2022. *Siberian Journal of Oncology*. 2023;22(5):5–13. (In Russ.) DOI: [10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13) EDN: [PESHHL](https://www.edn.ru/PESHHL)
5. Chen J.Y., Fernandez K., Fadadu R.P., et al. Skin cancer diagnosis by lesion, physician, and examination type: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2025;161(2):135–146. DOI: [10.1001/jamadermatol.2024.4382](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.4382)
6. Dinnes J., Deeks J.J., Chuchu N., et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;12(12):CD011902. DOI: [10.1002/14651858.CD011902.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011902.pub2)
7. Esteva A., Kuprel B., Novoa R.A., et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017;542(7639):115–118. DOI: [10.1038/nature21056](https://doi.org/10.1038/nature21056)
8. Brinker T.J., Hekler A., Enk A.H., et al. Deep learning outperformed 136 of 157 dermatologists in a head-to-head dermoscopic melanoma image classification task. *Eur. J. Cancer*. 2019;113:47–54. DOI: [10.1016/j.ejca.2019.04.001](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.001)
9. Tschandl P., Rinner C., Apalla Z., et al. Human-computer collaboration for skin cancer recognition. *Nature Medicine*. 2020;26(8):1229–1234. DOI: [10.1038/s41591-020-0942-0](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0942-0)
10. Udre A., Mitra G.D., Costea D., et al. Accuracy of a smartphone application for triage of skin lesions based on machine learning algorithms. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34(3):648–655. DOI: [10.1111/jdv.15935](https://doi.org/10.1111/jdv.15935)
11. Liu Y., Jain A., Eng C., et al. A deep learning system for differential diagnosis of skin diseases. *Nature Medicine*. 2020;26(6):900–908. DOI: [10.1038/s41591-020-0842-7](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0842-7)
12. Wysocki O., Davies J.K., Vigo M., et al. Assessing the communication gap between AI models and healthcare professionals: explainability, utility and trust in AI-driven clinical decision-making. *Artificial Intelligence*. 2023;319:103839. DOI: [10.1016/j.artint.2022.103839](https://doi.org/10.1016/j.artint.2022.103839)
13. Reyes M., Meier R., Pereira S., et al. On the interpretability of artificial intelligence in radiology: challenges and opportunities. *Radiology: Artificial Intelligence*. 2020;2(3):e190043. DOI: [10.1148/ryai.2020190043](https://doi.org/10.1148/ryai.2020190043)
14. Корабельников Д.И., Ламоткин А.И. Анализ причин ошибочной классификации изображений немеланоцитарных опухолей кожи программами на основе технологий искусственного интеллекта. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2026;41(1):221–231. DOI: [10.29001/2073-8552-2026-2881](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-2881) EDN: [DLMLOC](https://www.edn.ru/DLMLOC)
15. Korabelnikov D.I., Lamotkin A.I. Analysis of the causes of misclassification of non-melanocytic skin tumor images by artificial-intelligence-based

- software. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2026;41(1):221–231. (In Russ.) DOI: [10.29001/2073-8552-2026-2881](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-2881) EDN: [DLMLOC](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-2881)
14. Combalia M., Codella N., Rotemberg V., et al. Validation of artificial intelligence prediction models for skin cancer diagnosis using dermoscopy images: the 2019 International Skin Imaging Collaboration grand challenge. *The Lancet Digital Health*. 2022;4(5):e330–e339. DOI: [10.1016/S2589-7500\(22\)00021-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00021-8)
 15. Kozachok E.S. Methodology for Creating a Clinically Verified Dermoscopic Image Dataset [Preprint]. 2026. arXiv:2605.25168 [cs.CV]. DOI: [10.48550/arXiv.2605.25168](https://doi.org/10.48550/arXiv.2605.25168)
 16. Козачок Е.С., Серегин С.С., Козачок А.В. и др. Интеллектуальная система поддержки принятия решений врача в диагностике новообразований кожи на основе анализа дерматоскопических изображений. *Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение*. 2025;15(3):50–65. DOI: [10.21869/2223-1536-2025-15-3-50-65](https://doi.org/10.21869/2223-1536-2025-15-3-50-65)
 17. Sounderajah V., Guni A., Liu X., et al.; STARD-AI Steering Committee. The STARD-AI reporting guideline for diagnostic accuracy studies using artificial intelligence. *Nature Medicine*. 2025;31(10):3283–3289. DOI: [10.1038/s41591-025-03953-8](https://doi.org/10.1038/s41591-025-03953-8)
 18. Argenziano G., Soyer H.P., Chimenti S., et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus net meeting via the Internet. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003;48(5):679–693. DOI: [10.1067/mjd.2003.281](https://doi.org/10.1067/mjd.2003.281)
 19. Козачок Е.С., Серегин С.С., Козачок А.В. и др. Каскадная классификация дерматоскопических изображений новообразований кожи с управляемой чувствительностью и внешней клинической валидацией [Препринт]. 2026. arXiv:2606.13135 [cs.CV]. DOI: [10.48550/arXiv.2606.13135](https://doi.org/10.48550/arXiv.2606.13135)
 20. Kozachok E.S., Seregin S.S., Kozachok A.V., et al. Cascade classification of dermoscopic images of skin neoplasms with controllable sensitivity and external clinical validation [Preprint]. 2026. arXiv:2606.13135 [cs.CV]. (In Russ.) DOI: [10.48550/arXiv.2606.13135](https://doi.org/10.48550/arXiv.2606.13135)
 21. Tun H.M., Abdul Rahman H., Naing L., Malik O.A. Trust in artificial intelligence-based clinical decision support systems among health care workers: systematic review. *J. Med. Internet Res.* 2025;27:e69678. DOI: [10.2196/69678](https://doi.org/10.2196/69678)

Информация о вкладе авторов

Козачок Е.С. – концепция и дизайн исследования, разработка системы Melanoscope AI и метода IoU-оценки интерпретируемости, сбор и анализ данных, написание и редактирование рукописи; Карась С.И. – критический пересмотр рукописи на предмет значимого интеллектуального содержания, научное и методологическое редактирование, утверждение окончательного варианта рукописи; Серегин С.С. – клиническая апробация, независимая экспертная оценка дерматоскопических снимков, направление пациентов на биопсию, верификация гистологических результатов.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие финансовых конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Авторы признают наличие структурного конфликта интересов: Козачок Е.С. является одновременно разработчиком системы Melanoscope AI, вторым экспертом-дерматологом в клинической апробации и аналитиком, ответственным за сбор и обработку данных. Независимая первичная экспертная оценка дерматоскопических снимков, направление пациентов на биопсию и верификация гистологических результатов выполнены Серегиним С.С. независимо; референсным служило заключение основного эксперта, не участвовавшего в разработке системы.

Сведения об авторах

Козачок Елена Сергеевна, специалист, Институт системного программирования им. В.П. Иванникова РАН (ИСП РАН), Москва, Россия, e-mail: e.kozachok@ispras.ru; <http://orcid.org/0009-0007-9432-1663>.

Карась Сергей Иосифович, д-р мед. наук, специалист, отдел координации научной и образовательной деятельности, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: ksi@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6716-856X>.

Серегин Сергей Сергеевич, канд. мед. наук, врач-онколог, Орловский онкологический диспансер, Орел, Россия, e-mail: serega_s2004@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7248-402X>.

Поступила 01.06.2026;
рецензия получена 28.08.2026;
принята к публикации 02.09.2026.

Information on author contributions

Kozachok E. S. – study concept and design, development of the Melanoscope AI system and the IoU interpretability assessment method, data collection and analysis, manuscript writing and editing; Karas S. I. – critical revision of the manuscript for important intellectual content, scientific and methodological editing, approval of the final version of the manuscript; Seregin S. S. – clinical validation, independent expert assessment of dermoscopic images, patient referral for biopsy, histological result verification.

Conflict of interest: the authors declare no financial conflict of interests related to the publication of this article. The authors acknowledge a structural conflict of interest: Kozachok E.S. is concurrently the developer of the Melanoscope AI system, the second dermatologist expert in the clinical validation, and the analyst responsible for data collection and processing. Independent primary expert assessment of dermoscopic images, patient referral for biopsy, and histological verification were performed independently by Seregin S.S.; the reference standard was the conclusion of the principal expert, who was not involved in the development of the system.

Information about the authors

Elena S. Kozachok, Specialist, Ivannikov Institute for System Programming of the Russian Academy of Sciences (ISP RAS), Moscow, Russia, e-mail: e.kozachok@ispras.ru; <http://orcid.org/0009-0007-9432-1663>.

Sergey I. Karas, Dr. Sci. (Med.), Specialist, Department of Coordination of Scientific and Educational Activities, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: ksi@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6716-856X>.

Sergey S. Seregin, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Orel Regional Oncology Dispensary, Orel, Russia, e-mail: serega_s2004@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7248-402X>.

Received 01.06.2026;
review received 28.08.2026;
accepted for publication 02.09.2026.

Н.О. Каменщиков
Ю.К. Подоксенов
Б.Н. Козлов

КЛИНИЧЕСКИЕ
И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ
ОКСИДОМ АЗОТА
В КАРДИОХИРУРГИИ

